

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2009

Thèse N° 048/09

LA MALADIE DE WILSON (A PROPOS DE 5 OBSERVATION)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PAR

MLLE. ERRAHMOUNI BADIA

Né le 24 juin 1982 à Al-Hoceima

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie de Wilson ; autosomie récessive; métabolisme de cuivre; troubles neurologiques polymorphes; diagnostic biologique; traitement à vie.

JURY

M.	H.TAHRI . Professeur d'Ophthalmologie .	PRESIDENT
Mme.	O. MESSOUAK. Professeur de Neurologie.	RAPPORTEUR
M.	M. F. BELAHSEN. Professeur de Neurologie.	} JUGES
M.	M. ELABKARI . Professeur de Gastro-Entérologie .	



Dédicaces



Au bon dieu

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui ma guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde





*A mon père
Errahmouni mehmed*

Vous avez consenti par votre grand amour pour moi et par votre sacrifice, de patience, de bienveillance et d'encouragement à mon éducation et ma formation ce qui a fait toute ma force et m'a permis de mener à terme mes projets.

Je ne saurai jamais exprimer le précieux sentiment d'un jeune homme auquel vous avez tout donné et qui vous adresse l'expression profonde d'une gratitude qui animera son cœur durant toute son existence.





*A ma mère
Amirrar rhimou*

Ma plus grande chance est de t'avoir pour mère.

*Ton amour inquiet, ta confiance en moi, ta
tendresse débordante m'ont encouragé à
surmonter toutes les difficultés durant mon
long chemin et réaliser, enfin, le but assigné.*

*Aucune dédicace ne serait aussi belle pour
t'exprimer mon profond amour et ma gratitude.
Que dieu tout puissant te protège et te réserve*





A ma sœur nazwal

*Source de joie perpétuelle ! Tu m'as
toujours donné le meilleur de toi-même.
Les mots me manquent pour te dire
combien tu m'es chère.*

Que dieu te garde.





*A ma sœur Bouchra, à son mari
omar et à ma nièce Aya*

*Je vous exprime à travers ce travail mes
sentiments fraternels et chers que j'ai pour
vous.*

*Je vous souhaite à tous, tout le bonheur
que vous méritez.*





A mes frères :

*Nulle expression ne saurait exprimer
l'amour, la tendresse, et l'attachement que
j'ai pour vous.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes
souhails les plus sincères de santé, de foi et de
réussite .*





Remerciements



*A notre maître, président de thèse :
Monsieur Hicham Tahri,
Professeur agrégé d'ophtalmologie au
CHU Hassan II de Fès.*

*Vous nous avez fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury. Votre
sagesse et vos qualités humaines resteront pour
nous le meilleur exemple. Nous vous
remercions vivement et nous vous exprimons
notre profond respect et notre sincère
gratitude.*



*A notre maître, rapporteur de thèse :
Madame Ouafae Messouak,
Professeur agrégé de neurologie au
CHU Hassan II de Fès.*

*Vous nous avez honoré en nous confiant ce
travail que vous nous avez inspiré et que vous
avez guidé dans sa réalisation par vos précieux
conseils et avec une grande sympathie.*

*Votre sens scientifique ; Votre méthode de
travail et votre dynamisme resteront pour nous
un exemple à suivre.*

*C'est ici pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde reconnaissance et notre gratitude.*



*A notre maître, juge de thèse :
Monsieur Mohammed Faouzi Belahsen.
Professeur agrégé de neurologie au CHU
Hassan II de Fès.*

*Nous vous remercions du grand honneur que
vous nous faites en acceptant aimablement de
faire partie de notre jury de thèse.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre
profonde gratitude et notre respectueuse
considération.*



*A notre maître, juge de thèse :
Monsieur Mohammed El Abkari,
Professeur agrégé d'hépatogastro-
entérologie au CHU Hassan II de
Fès.*

*Nous vous remercions d'avoir bien voulu
siéger parmi le jury de notre thèse.
Nous sommes honorés de votre présence
et veuillez trouver dans ce travail,
L'expression de notre reconnaissance et
notre profond respect.*

Table des Matières

Table des abréviations

Première partie :

Introduction

Historique

Deuxième partie : la maladie de Wilson; étude rétrospective.

1- Patients et méthodes

2- Présentation des observations

2-1 Observation N 1

2-2 Observation N 2

2-3 Observation N 3

2-4 Observation N 4

2-5 Observation N 5

Troisième partie : la maladie de Wilson; les données de la littérature.

Chapitre I : Généralités sur la maladie de Wilson

1 - Epidémiologie

2 - Aspect génétique de la maladie

2-1 Généralités

2-2 Mutations

3- Physiopathologie

3-1 Le cuivre

3-1-1 La répartition du cuivre

3-1-2 Les apports du Cuivre

3-2 Métabolisme de cuivre

3-3 Conséquences des Mutations : impact chez les Malades

3-4 Evolution naturelle de la maladie

Chapitre II : Manifestations cliniques

1- Formes symptomatiques :

1-1 Manifestations inaugurales

1-2 Manifestations neurologiques

- 1-2-1 Syndrome extrapyramidal
- 1-2-2 Dyskinésie
- 1-2-3 Dysarthrie
- 1-2-4 Ataxie et tremor postural et intentionnel
- 1-3 Manifestations psychiatriques
- 1- 4 Manifestations extra-neurologiques
 - 1-4-1 Atteintes hépatobiliaires et gastro-intestinales
 - 1-4-2 Atteinte hématologique
 - 1-4-3 Atteinte oculaire
 - 1-4-4 Atteinte rénale
 - 1- 4-5 Atteintes ostéo-articulaires
 - 1- 4-6 Atteintes endocriniennes
 - 1-4-7 Atteintes cardiovasculaires
 - 1-4-8 Atteintes de la peau et des phanères.
 - 1- 4-9 Atteinte immunologique
- 2- Formes asymptomatiques

Chapitre III : Diagnostic positif

- 1- Arguments cliniques
- 2- Arguments biologiques
 - 2-1 Examens non spécifiques
 - 2-2 Bilan cuprique
 - 2-2-1 Le cuivre total
 - 2-2-2 Le cuivre libre
 - 2-2-3 La céruloplasmine
 - 2-2-4 Le cuivre urinaire
 - 2-2-5 Le cuivre hépatique
- 3- Diagnostic génétique

- 3-1 Diagnostic indirect familial
- 3-2 Diagnostic génétique direct
- 3-3 Indications de diagnostic génétique
- 4- Arguments radiologiques
 - 4-1 Neuro-Imagerie
 - 4-2 Imagerie hépatique
 - 4-3 Radiologie osseuse
- 5- Electrophysiologie
- 6- Anatomopathologie
- 7- Démarche stratégique à suivre

Chapitre IV : Diagnostic différentiel

Chapitre V : Traitement et pronostic

1- Traitement

- 1-1 Diététique
- 1-2 La D-Pénicillamine
- 1-3 La trientine
- 1-4 Le Zinc
- 1-5 Le tétrathiomolybdate
- 1-6 Antioxydants
- 1-7 Le traitement dans des situations spécifiques
 - 1- 7-1 Patients asymptomatiques
 - 1-7-2 Traitement d'entretien
 - 1-7-3 Cirrhose décompensée
 - 1-7-4 Insuffisance hépatique aigue
 - 1-7-5 Pendant la grossesse
 - 1-7-6 La transplantation hépatique
- 1-8 Traitement symptomatique

1- 8-1 Traitement des formes hépatiques

1-8-2 Traitement des formes neurologiques

1-8-3 Traitement Adjuvant

1-9 La surveillance

1-9-1 initiation du traitement

a- patients symptomatiques

b- patients présymptomatiques

1-9-2 Surveillance de l'efficacité de traitement

1-9-3 Surveillance de la compliance au traitement

2- Le Pronostic

Quatrième partie :

1- Discussion et commentaires sur la série

2- Quel traitement choisir ?

3- Conclusion :

Résumés

Bibliographie

Table des abréviations

AKF : anneau de Kayser–Fleischer

ALAT : alanine amino–transférase

ASAT : aspartate amino–transférase

ATP : adénosine tri–phosphate

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CNR : centre national de référence

CPN : céruloplasmine

Criblage SSCP : single strand conformation polymorphism

Cu : cuivre

FOGD : fibrooesogastroduodénale

Hb : hémoglobine

Ig : immunoglobuline

IRM : imagerie par résonance magnétique

Kb : kilobase

MCP : Myélinolyse Centropontique

N : normale

NFS : Numération Formule Sanguine

PCR–RFLP : polymerase chain reaction– restriction fragment length polymorphism

ROT : réflexes ostéotendineux

TDM: tomodensitométrie

TP : taux de prothrombine

VGM : volume globulaire moyen

Première

Partie:

Introduction :

La maladie de Wilson ou la dégénérescence hépatolenticulaire est une toxicose cuprique héréditaire, de transmission autosomique récessive due à une mutation, une insertion ou une délétion du gène ATP7B localisé sur le chromosome 13q14.3-q21.1 codant pour une protéine transmembranaire de transport du cuivre, qui entraîne une diminution ou une absence d'excrétion du cuivre dans la bile et son accumulation toxique dans l'organisme essentiellement dans le foie, le système nerveux central et la cornée[66].

C'est une maladie rare, les études estiment qu'il y a un enfant malade pour 30000 naissances [158] [304].

Le début de la symptomatologie clinique est très rare avant l'âge de 3 ans, la maladie se développe le plus souvent dans la première ou la deuxième décennie de la vie. Les signes cliniques sont très polymorphes, dominés par une symptomatologie hépatique (hépatite aigue ...), une symptomatologie neurologique (la dystonie, le tremblement, les troubles de la marche...) qui est volontiers accompagnée de troubles psychiatriques (trouble de la personnalité, du caractère ou des performances, un état dépressif ou psychose). Au niveau oculaire; l'anneau de Kayser-Fleisher est souvent présent dans les formes neurologiques [211]. Les formes à présentation hématologique, endocrinienne, ostéoarticulaire, rénale ou cardiaque sont moins fréquentes. Ces manifestations de la maladie peuvent rester isolées, s'associer ou se succéder expliquant la variété de tableaux cliniques rencontrés [134].

Le diagnostic est posé par la confrontation Anatomico-clinique et biologique (Cuprémie, Cuprurie, céruloplasmine plasmatique). La neuro-imagerie (TDM, IRM) révèle des anomalies de signal dans les noyaux gris, le thalamus, le tronc cérébral, la substance blanche, qui sont réversibles tout comme les signes cliniques s'ils sont traités assez tôt [189].

Il s'agit de l'une des maladies héréditaires les plus faciles à traiter. Le traitement est basé sur l'utilisation d'un chélateur du cuivre ou un inhibiteur de son absorption intestinale. La D-Pénicillamine « Trolovol » reste un traitement de référence, il doit être entrepris le plus tôt possible et il doit se prendre à vie. En l'absence de tout traitement, l'évolution spontanée de la maladie est le plus souvent mortelle [30].

Le dépistage de la maladie est indispensable dans la fratrie du malade à la recherche des formes asymptomatiques qui se prêtent mieux au traitement. Un suivi régulier des patients est indispensable pour s'assurer de la tolérance et de la compliance au traitement.

L'évolution et le pronostic dépendent de l'extension des lésions cérébrales et hépatiques causées par l'accumulation du cuivre.

Dans ce travail, nous étudierons la présentation clinique de la maladie de Wilson, des actualités concernant le diagnostic et le traitement de cette maladie. En deuxième partie nous étudierons une série de cinq patients ayant été suivis pour la maladie de Wilson au CHU Hassan II Fès, en discutant les résultats obtenus dans le but de réévaluer cette pathologie de point de vue clinique, paraclinique et thérapeutique.

Historique

Trois grandes phases se succèdent dans l'histoire de la maladie de Wilson durant plus d'un siècle [158] [280] [299].

La première partie consiste en la description clinique et la compréhension de la physiopathologie.

1861 : Frérichs mentionne pour la première fois la maladie dans son livre « Traité sur la maladie de foie ».

1883 : Westphal décrit un désordre neurologique progressif avec dysarthrie Tremor intentionnel, rigidité, ataxie, sialorrhée et labilité émotionnelle, qui était nommée pseudo sclérose.

1898 : Strumpell souligne la coexistence de ce syndrome avec une cirrhose.

1902 - 1903 : Description de l'anneau vert pericornéen par Kayser puis par Fleisher.

1912 : Un neurologue ; S.A.K Wilson (Brain) propose le terme de dégénérescence lenticulaire progressive pour désigner une affection rare et constamment mortelle caractérisée par une cirrhose et une atteinte neurologique, avec dystonie, une dysarthrie, une dyskinésie survenant chez les sujets jeunes.

1913 : Rumpel envisage que la maladie est due à un trouble du métabolisme cuprique.

1921 : Hall introduit le terme de dégénérescence hépatolenticulaire et propose une transmission autosomale récessive de la maladie.

1948 : Cumings met en évidence l'implication de la surcharge en cuivre.

La deuxième phase va révolutionner la vie des malades avec la découverte progressive de nouveaux traitements :

1951 : Cumings propose comme traitement par dimercaprol (B.A.L[®]) injectable en IM.

1956 : Walshe propose un traitement chélateur per os la D-Pénicillamine; un dérivé des pénicillines, ce médicament devient alors le traitement de référence.

Le même chercheur en 1969 a développé l'usage d'une nouvelle molécule utilisable chez les patients intolérants à la D-Pénicillamine : la triéthylène tétramine ou trientine.

1961 : Schouwink utilise le Zinc comme traitement.

1977 : Hoogenroud commence à employer le Zinc pour traiter les patients.

1983 : Brewer confirme l'intérêt du Zinc dans le traitement de la maladie.

La dernière phase est caractérisée par les découvertes génétiques :

1985 : Frydman et Al localisent le gène défectueux sur le chromosome 13.

1993 : Le gène ATP7B de la maladie est identifié indépendamment par trois équipes Bull, Tanzi et Yamagushi.

1995 : Le produit du gène est identifié.

Deuxième

partie:

La maladie de Wilson; étude rétrospective

1 – Patients et méthodes

Ce travail est une étude rétrospective réalisée chez cinq patients porteurs de la maladie de Wilson, dans le but d'une réévaluation de cette pathologie du point de vue clinique, paraclinique et thérapeutique. Les observations ont été colligées dans le service de neurologie du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 5 ans (du Janvier 2003 au décembre 2007). Tous les malades ayant de symptômes neurologiques évocateurs avec ou sans des signes extra-neurologiques ont été inclus dans cette étude.

Les cinq malades ont eu des examens paracliniques comprenant :

- NFS, bilan hépatique, bilan rénal ;
- Bilan cuprique ;
- Imagerie cérébrale, Echographie Abdominale et la fibroscopie digestive haute.

L'examen ophtalmologique avec la lampe à fente, à la recherche d'anneau cornéen, a été réalisé chez tous les malades.

Le diagnostic positif de la maladie de Wilson a été retenu devant des arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

Sur le plan thérapeutique, trois de nos malades ont été soumis à la D-Pénicillamine et deux malades ont pris le sulfate de Zinc. Pendant l'hospitalisation le traitement a été introduit à des doses croissantes et une dose d'entretien a été recommandée après la sortie de l'hôpital avec une surveillance clinique rapprochée.

Vu l'aspect génétique et héréditaire de cette maladie, L'enquête familiale à la recherche de cas similaires a été réalisée par l'examen clinique de la fratrie de deux malades de la série, cependant les autres fratries n'ont pas été examinés par refus de la famille.

2- Présentation des observations

2-1 Observation N°1

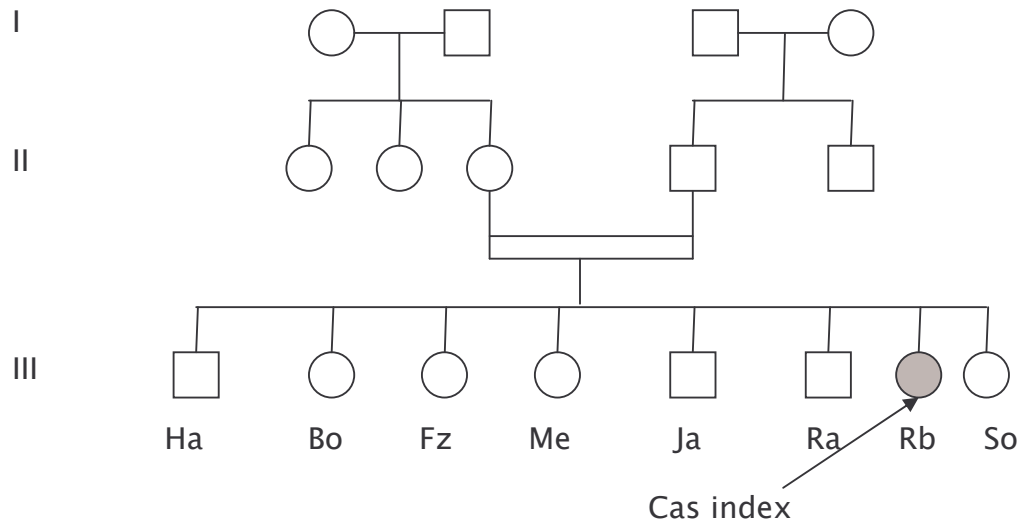
Il s'agit de Melle R.K âgée de 18 ans, issue d'un mariage consanguin de premier degré, deuxième d'une fratrie de 8. Dans ses antécédents, on note un épisode d'ictère et une aménorrhée primaire. A l'âge de 17 ans, la patiente a présenté un trouble de déglutition et de la marche, 6 mois plus tard, elle a présenté une dysarthrie, un mutisme et une hyper sialorrhée. En Février 2003, la patiente fut hospitalisée au service de neurologie, chez qui l'examen clinique trouvait; La station debout et la marche sont impossibles, les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont présents symétriques et vifs, Le réflexe nauséux est aboli et une apraxie de la marche et d'habillage. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente a révélé un anneau de Kayser- Fleischer bilatéral. Les résultats du bilan biologique étaient les suivants; une Thrombopénie à $85.10^3/mm^3$, une Hématocrite abaissée à 32%, un TP abaissé à 63%. Le bilan cuprique était perturbé tel que la cuprémie abaissée à 0.28 mg/l (N : 0.9 - 1.9 mg/l) et la céruloplasminémie effondrée < 0.07 g/l (N : 0.2 - 0.4g/l). Le reste du bilan biologique était normal. L'IRM cérébrale a montré un hypersignal en T₂ intéressant les thalamus, les noyaux lenticulaires d'une façon bilatérale et symétrique (fig.1).

L'échographie abdominale a objectivé un foie hétérogène de contours irréguliers avec hypotrophie du lobe gauche, sans splénomégalie ni dilatation du tronc porte. La FOGD a montré la présence de 3 cordons variqueux stade II au 1/3 inférieur de l'œsophage.

Le diagnostic de la maladie de Wilson a été retenu sur les critères cliniques et para-cliniques. Un traitement par la D-Pénicillamine fut instauré à des doses progressives arrivant à 1 g/j, associé à un régime alimentaire pauvre en cuivre, un traitement préventif des varices œsophagiennes à base d'un bêtabloquant (AVLOCAN 40) ½ cp x 2/j a été prescrit. L'évolution clinique sous traitement se fit vers une amélioration

clinique; une régression des signes neurologiques avec la persistance de l'AKF.
L'examen clinique de la fratrie de la malade n'a pu pas être effectué par refus de la famille.

Arbre généalogique :



■ La maladie de Wilson



Figure 1 : IRM cérébrale en coupe axiale T₂ Flair montrant des hyper signaux au niveau des thalamus, des noyaux lenticulaires d'une façon bilatérale et symétrique.



Figure 2 : IRM cérébrale en coupe axiale FLAIR ne montre pas d'anomalie

2-2 Observation N°2

Il s'agit de l'enfant H.Y âgé de 10 ans, issu d'un mariage consanguin ayant comme antécédent deux sœurs décédées suite à la maladie de Wilson.

Trois mois avant la consultation, le patient a présenté des mouvements anormaux des quatre membres type de dystonie puis la symptomatologie s'est enrichie par l'apparition d'une dysphagie et d'une dysarthrie. En Novembre 2004, le patient fut hospitalisé au service de neurologie, chez qui l'examen clinique trouvait; signe de Romberg est positif, une marche spastique avec attitude dystonique (pieds se mettent en extension ou flexion plantaire forcée) avec des mouvements anormaux de flexion et d'extension de poignets, doigts en extension et en adduction, une hyper-tonie généralisée et trouble de coordination avec perturbation de l'épreuve doigt nez et de l'épreuve des marionnettes. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente a mis en évidence un anneau de Kayser-Fleischer bilatéral. Le reste de l'examen somatique était sans particularité. Un bilan biologique a été réalisé chez ce patient et il a montré une thrombopénie à $78.10^3/mm^3$, un TP abaissé à 84%, une cytolyse (ALAT à 3,5 N et ASAT à 2N), les sérologies syphilitique et hépatitique étaient négatives. Le bilan cuprique était perturbé; la cuprémie abaissé à 0.32 mg/l, le taux de céruloplasminémie est inférieur à 0.10g/l, le reste du bilan biologique était normal. La TDM cérébrale a montré une hypodensité des deux putamens et une discrète calcification des deux pallidums (lésion bilatérale des noyaux lenticulaires), avec atrophie cortico-sous-corticale (fig.3). L'échographie abdominale a mis en évidence un aspect en faveur d'hypertension portale avec foie hétérogène (la rate est augmentée de taille et d'échostructure homogène, le tronc porte est dilaté)

Le diagnostic de la maladie de Wilson a été retenu en se basant sur les arguments cliniques et paracliniques suscités. Le traitement avec D-Pénicillamine (CUPRIPEN 250mg) 1cp/j fut instauré. Dans le cadre d'enquête familiale; l'examen clinique de

la fratrie du malade n'a pas révélé d'anomalie. Après deux mois de traitement, le cupripen a été arrêté en raison de sa non disponibilité, remplacé par le sulfate de Zinc (Zinaskin 45mg) 1cp en trois prises par jour. Sous traitement l'évolution a été marquée par une régression modérée des signes cliniques.

Arbre généalogique :

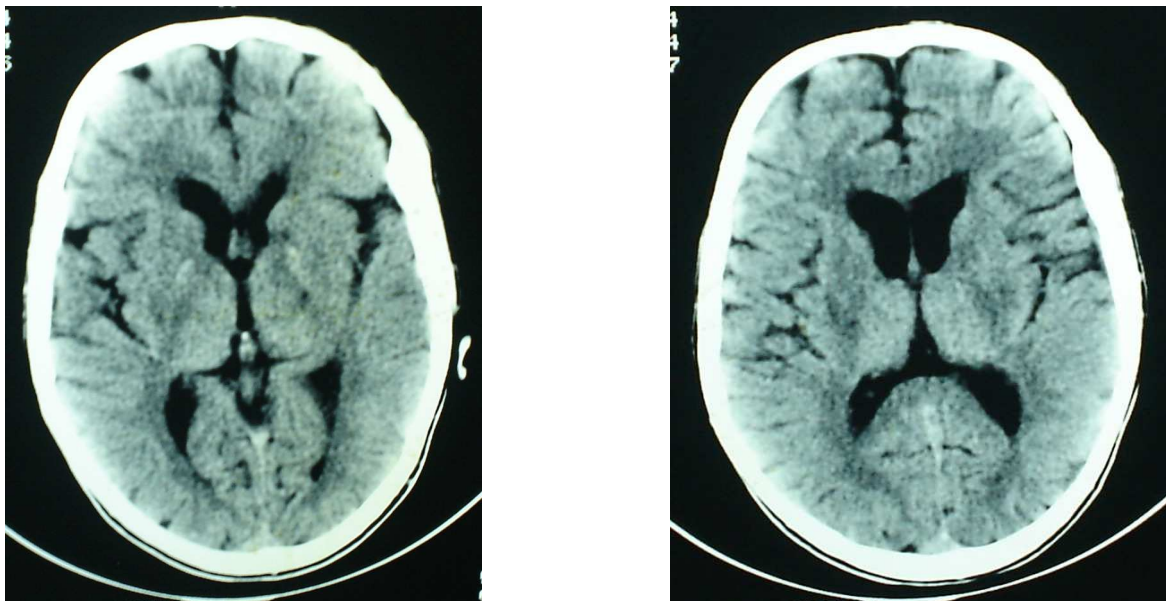
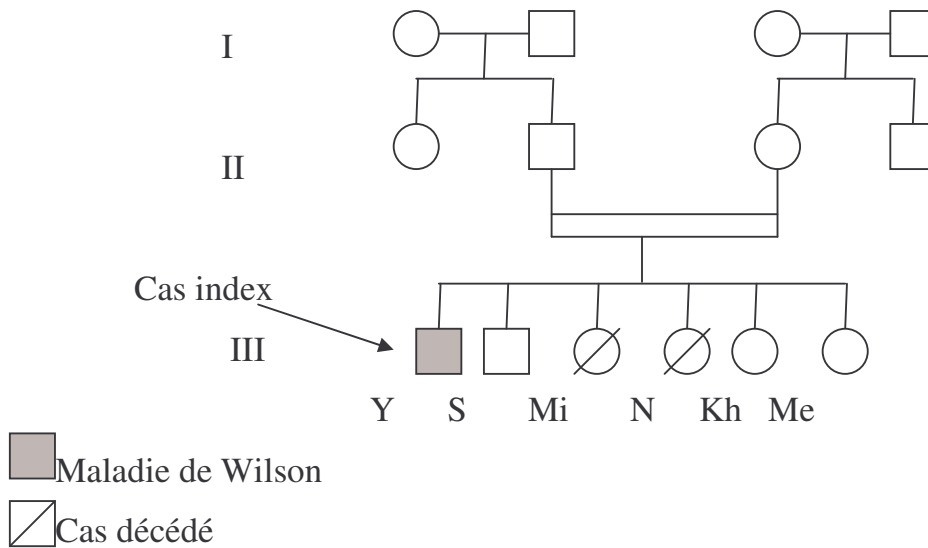


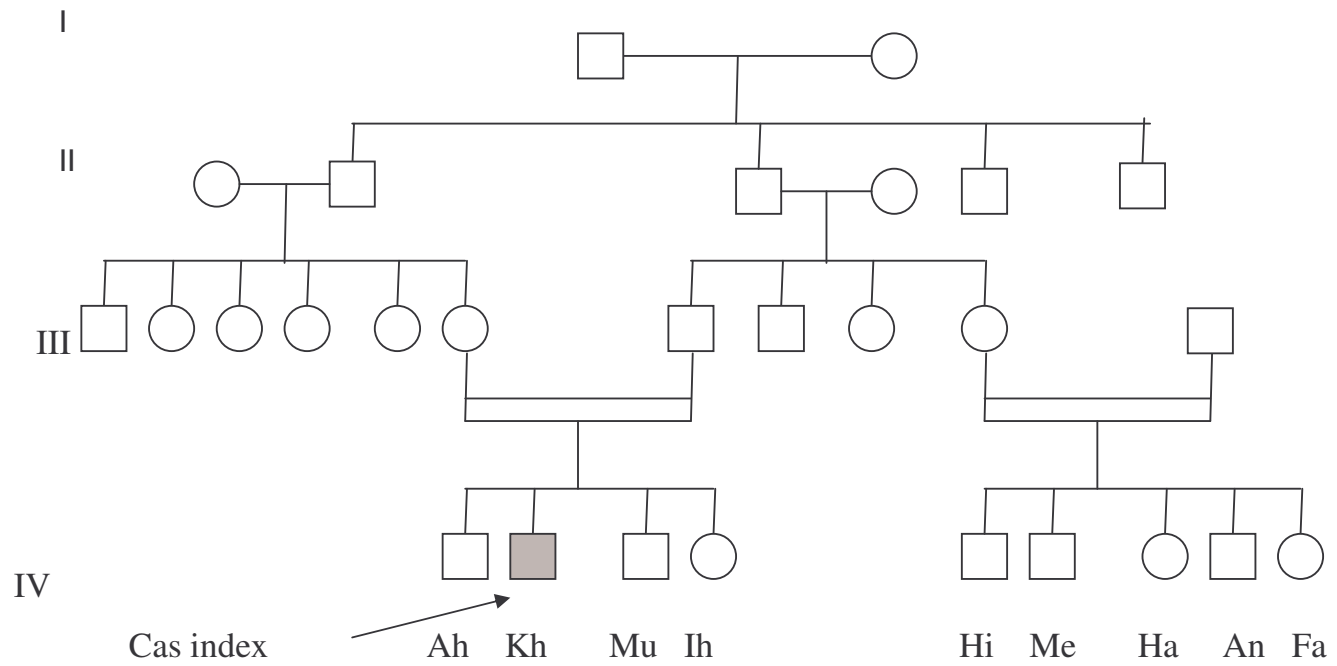
Figure 3: TDM cérébrale en coupe axiale montrant l'hypodensité des deux putamens avec atrophie cortico-sous-corticale.

2-3 Observation N°3

Il s'agit de Mr T.K , âgé de 17 ans, issu d'un mariage consanguin de premier degré, sans antécédents pathologiques notables. L'histoire de la maladie avait débuté neuf mois avant la consultation où le patient a présenté un trouble de comportement, des crises de rire, une hyper sialorrhée, de dysphagie, trouble de langage, trouble de la marche et l'apparition progressive d'un retard intellectuel. En Novembre 2006, le patient fut hospitalisé au service de neurologie, chez qui l'examen clinique trouvait; un trouble de la marche (hyper lordose, bras en retropulsion marche à petits pas, pieds collés au sol et diminution de balancement des bras), les ROT sont présents avec trépidation épileptoïdes des deux côtés et une hypertonie généralisée avec phénomène de la roue dentée. La consultation ophtalmologique retrouvait un anneau de K.F bilatéral. Le reste de l'examen clinique était normal en dehors d'une splénomégalie. Une numération formule sanguine montrait une anémie modérée (Hb=10.3g/dl), hypochrome (CCMH= 30.5g/dl), normocytaire (VGM=84 μ m³) et une Thrombopénie à 87 .10³/mm³. Le bilan cuprique était perturbé tel que la cuprémie abaissée à 0.30 mg/l, la céruloplaminémie effondrée < 0.10g/l et la cupurie de 24h élevée à 1324 μ g/24h (N <50 μ g/24h ou <0,8 μ mol/24h), le reste du bilan biologique était sans particularité. L'IRM cérébrale a objectivé en T₁ un aspect hyposignal, en T₂ un aspect hypersignal intéressant les 2 putamens des 2 locus Niger, des 2 faisceaux pyramidaux au niveau capsulaire de même qu'au niveau du mésencéphale et du Pons, respectant les noyaux rouges, cette atteinte est bilatérale et symétrique (fig. 4,5). L'échographie abdominale a mis en évidence, un foie hétérogène de contours irréguliers, avec une splénomégalie faisant évoquer une hypertension portale sur foie de cirrhose. La FOGD a montré 2 cordons variqueux stade II au niveau du 1/3 inférieur de l'œsophage. **Le diagnostic de la maladie de Wilson a été établi en se basant sur les paramètres cliniques et paracliniques suscités.**

Un traitement avec D-Pénicillamine (CUPRIPEN 250mg) a été instauré à des doses croissantes, arrivant à 2cp/j auquel s'est associé un traitement préventif de la rupture des varices œsophagiennes (Alvocardyl 40mg ¼ cp/j). Après un an de traitement avec une bonne efficacité et tolérance, le patient a interrompu le CUPRIPEN en raison de sa non disponibilité, remplacé par le sulfate de Zinc (Zinaskin 45mg) 1cpx2/j. Au cours des consultations, la surveillance clinique constate une amélioration de trouble de langage, de trouble de la marche et une disparition de trouble de déglutition, on note également une nette amélioration du comportement et du niveau intellectuel sans avoir l'apparition de troubles psychiatriques. L'examen clinique trouve une diminution de balancement des bras au cours de la marche, les ROT sont présents avec trépidation épileptoïde du coté droite, une hypertonie minime avec phénomène de la roue dentée. Chez la fratrie de ce patient, l'examen clinique était strictement normal.

Arbre généalogique :



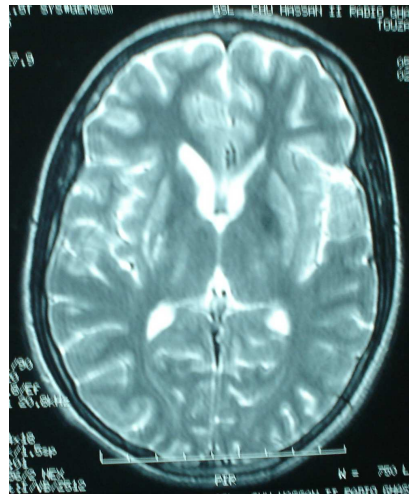


Figure 4 : coupe axiale d'IRM cérébrale en séquence T₂ montrant des hypersignaux intéressant les 2 putamens et les 2 locus Niger.

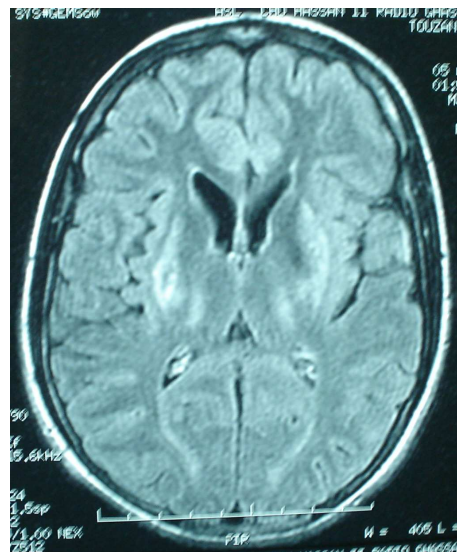
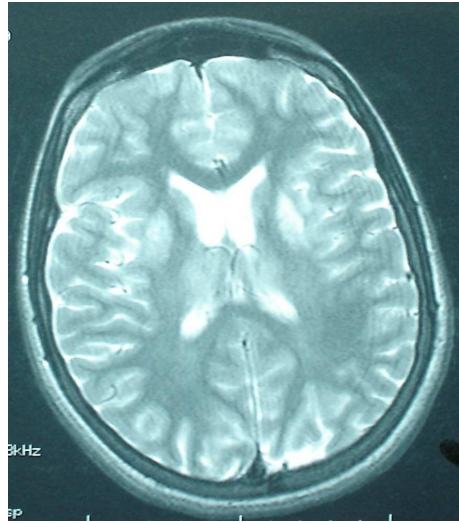


Figure5 : coupe axiale d'IRM cérébrale en séquence Flair montrant des hypersignaux d'une façon bilatérale et symétrique, des 2 putamens, des 2 locus Niger, de même que des 2 faisceaux pyramidaux au niveau capsulaire.

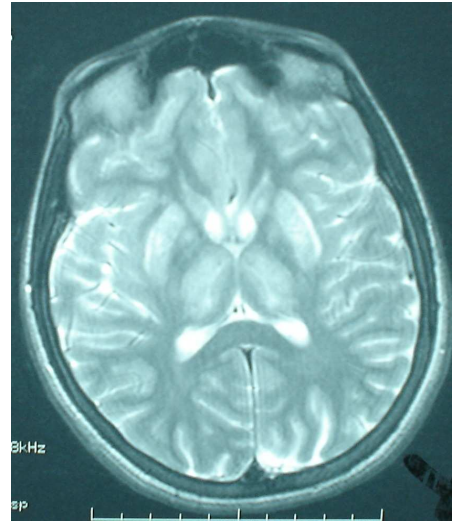
2-4 Observation N°4

Il s'agit de Melle B.M âgée de 17 ans, ayant comme antécédent un épisode d'ictère à l'âge de 5 ans, une aménorrhée primaire et elle avait deux sœurs décédées suite à la maladie de Wilson. L'histoire de la maladie avait débuté trois mois avant la consultation où elle a présenté un trouble de langage, une akinésie et une diminution progressive de rendement scolaire. En Juin 2007, la patiente fut hospitalisée au service de neurologie, chez qui l'examen neurologique trouvait **un syndrome extrapyramidal akineto-rigide**, le reste de l'examen clinique ne retrouvait qu'une splénomégalie ferme. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente a découvert la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer bilatéral. Une numération formule sanguine montrait une anémie modérée (Hb=9.6g/dl), normochrome (CCMH=32.5 g/dl) et microcytaire (VGM=74 μ m³). L'analyse du bilan cuprique a révélé une baisse de la cuprémie et de la céruloplaminémie associée à une augmentation importante de la cuprurie de 24h. Le reste du bilan biologique était strictement normal. L'IRM cérébrale a détecté la présence d'un signal en T₂ intéressant les noyaux gris centraux de façon bilatérale et symétrique, cet hypersignal intéresse également le mésencéphale et le tegmentum, respectant les noyaux rouges (fig. 6,7). On note aussi la présence d'une lésion nodulaire centimétrique cortico-sous-corticale pariétale droite, hyposignal en T₁ et hyper signal en T₂; cet aspect est en faveur d'un dépôt paramagnétique. L'échographie abdominale a objectivé une volumineuse splénomégalie homogène, un foie hétérogène et un minime épanchement intra-péritonéal. La FOGD n'a pas montré d'anomalie. **Le diagnostic de maladie de Wilson a été confirmé par les arguments cliniques et paracliniques suscités.** Un traitement par le sulfate de Zinc (Zinaskin 45mg) a été instauré (1cp en trois prises) avec une tolérance excellente, L'évolution neurologique est marquée par la stabilisation de la symptomatologie; la persistance de syndrome extrapyramidal akinéto-rigide avec tremblement discret

d'attitude, une dysarthrie et une hypersalivation. Sous traitement, la patiente a présenté des troubles psychiatriques à type d'agressivité et de déshinibition qui ont été régressés sous un neuroleptique (Haldol).



a



b



c

Figure 6 : coupes axiales d'IRM cérébrale en séquence T₂ montrant un hypersignal intéressant les noyaux gris centraux(a,b), le mésencéphale et le tegmentum(c)

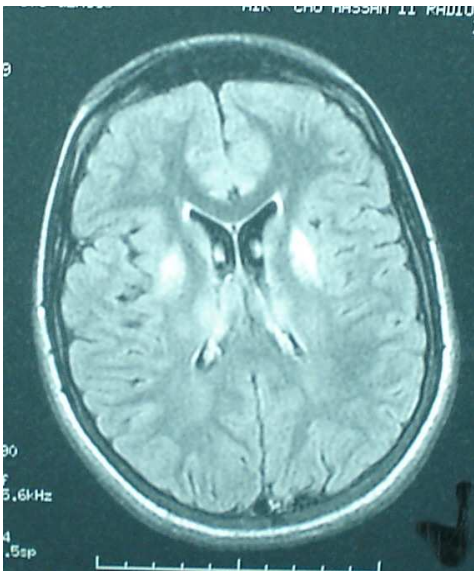


Figure 7 : coupes axiales d'IRM cérébrales en séquence Flair montrant un hypersignal intéressant les noyaux gris centraux, le mésencéphale et le tegmentum

2-5 Observation N°5

Il s'agit de Mr R. A, âgé de 18 ans, 4ème d'une fratrie de 8, il n'avait aucun antécédent pathologique et ses parents n'étaient pas consanguins. A l'âge de 17 ans, le patient se plaignait d'une faiblesse des membres inférieurs avec des contractions musculaires involontaires accentuées par la marche et l'effort associée à un torticolis spasmodique de la nuque. En Octobre 2007, le patient fut hospitalisé au service de neurologie, chez qui l'examen neurologique trouvait; des mouvements dystoniques des membres plus marqués à l'hémicorps gauche, les réflexes rotuliens sont vifs. L'analyse du bilan cuprique montrait une cuprémie abaissée à $8.6\mu\text{mol/l}$ (N:12.5-22.7 $\mu\text{mol/l}$) et une céruloplasminémie abaissée à 0.14g/l (N:0.2-0.4g/l). L'IRM cérébrale a mis en évidence en séquence flair un hypersignal des bras postérieurs, des 2 capsules internes et des pédoncules cérébraux (fig.10). **Le diagnostic de la maladie de Wilson a été retenu en raison de critères cliniques et para-cliniques.** Un traitement à base de sulfate de Zinc (Zinaskin 45 mg) 1cp x 2/j a été instauré tout en surveillant l'évolution clinique; le patient a connu une aggravation de la dystonie empêchant la marche, l'habillage et l'alimentation tout seul. En outre de Zinaskin, un myorelaxant (Baclofène) a été prescrit à des doses progressives. Après 4 mois, le patient a arrêté le traitement suite à l'aggravation de la symptomatologie neurologique.



Figure 8 : coupes axiales d'IRM cérébrales en séquence T1 ne montrant pas d'anomalies.

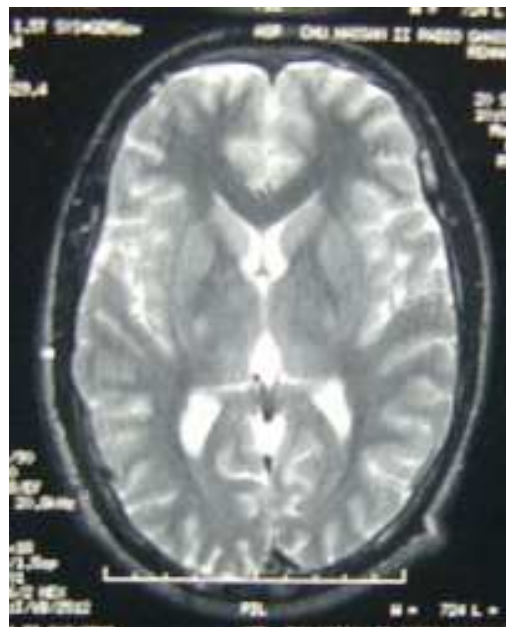
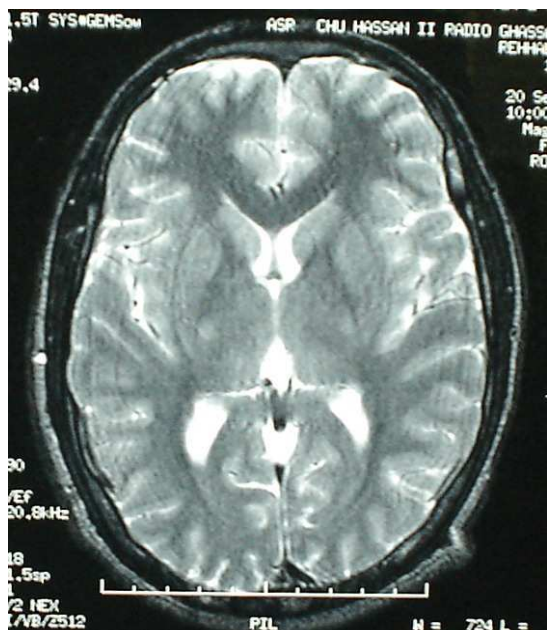


Figure 9 : coupes axiales d'IRM cérébrales en séquence T₂ montrant un hypersignal des bras postérieurs et des 2 capsules internes.

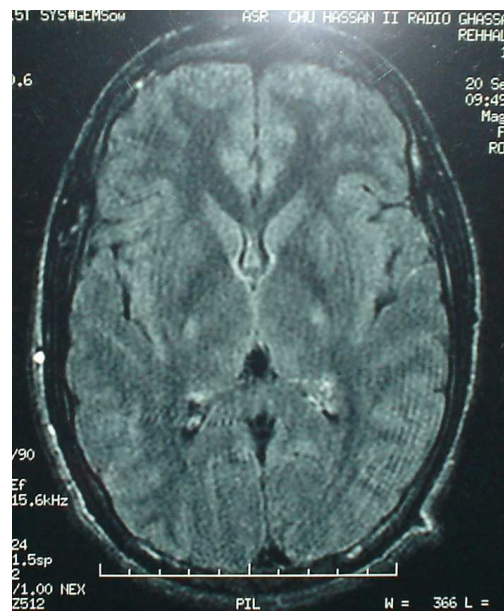


Figure 10 : IRM cérébrale en coupe axiale Flair montrant un hypersignal des bras postérieurs et des 2 capsules internes.

Troisième

Partie:

La maladie de Wilson; les données de la littérature.

Chapitre I : Généralités sur la maladie de Wilson

1-Epidémiologie

La maladie de Wilson survient dans des populations de toutes origines ethniques et géographiques avec une incidence mondiale d'environ $\frac{1}{30000}$ naissances vivantes [158] [299]. L'incidence de la maladie augmente considérablement avec la consanguinité donc chez les populations socialement ou géographiquement isolées.

La maladie a une prévalence moyenne de 5 à 30 cas par million d'habitants, la majorité se situant entre 2,7 et 5,3. La prévalence hétérozygote du gène est de $\frac{1}{90}$ à $\frac{1}{100}$ et la fréquence du gène est de $\frac{1}{180}$ à $\frac{1}{200}$ (0,41 à 0,56%). Des études épidémiologiques récentes en Europe ont estimé que le taux de prévalence à 12 - 29 cas par million d'habitant, l'augmentation de la prévalence est probablement due à l'amélioration des techniques de diagnostic [64]. Des études faites au Japon par Arima et Sano (1968) et Saito (1981 et 1987) ont montré des taux de prévalence entre 33 à 68 cas par million d'habitants et un taux d'incidence à $\frac{1}{20000}$. Ces taux sont plus élevés que ceux signalés dans les Etats Unis et l'Europe et en raison de taux élevé de la consanguinité au Japon.

Pas de prédominance de sexe, Les hommes et les femmes sont atteints de façon égale tant au niveau de l'âge d'apparition de la maladie que dans le type de manifestations cliniques [257].

L'accumulation du cuivre commence dès la naissance mais les premiers symptômes n'apparaissent qu'après l'âge de 10 ou 20 ans [257].

2- Aspect génétique de la maladie

2-1 Généralités

Plusieurs étapes ont marquées l'étude génétique de la maladie de Wilson.

D'abord, le gène a été localisé sur le chromosome 13 en 1985, grâce à une étude liaison menée dans une grande fratrie israélo-arabe[113]. Puis, le gène a été identifié en 1993 grâce au travail de trois équipes différentes[20][63][216].

Enfin, grâce au développement de divers marqueurs l'intervalle dans lequel se trouvait le gène a pu être précisé : en position 914 du bras long du chromosome 13 (locus 13q14.3), le gène s'étend sur 80 Kb d'ADN génomique avec une région codante de 4,1 Kb qui comprend 21 exons [199], avec une transcription de l'ARNm d'environ 7,5 Kb qui comprend des régions flanquantes non traduits [192].

En 1995, le produit de gène fut définitivement identifié et nommé protéine ATP7B.

La maladie de Wilson est une affection autosomique récessive rare causée par une mutation du gène ATP7B, situé sur le chromosome 13q14.3-q21.1 [255]; dont la séquence a été réalisée, codante pour une ATPase du transport du Cu^{2+} un béta polypeptide appelée ATP7B ou WDNP par un gène qui a été isolé et qui a 62% d'homologie avec l'ATP7A responsable de la maladie de Menkès[210].

Le gène de la maladie de Menkès est exprimé dans de nombreux tissus, à l'exception du foie.

Le gène de maladie de Wilson est exprimé principalement dans le foie, le cerveau et les reins [292] [156].

2-2 Mutations

Depuis son clonage, en 1993, plus de 300 Mutations éparpillées sur tous les gènes ont été identifiées mais certaines sont extrêmement rares [255]. Le plus souvent, elles touchent les exons 2, 8, 14, 16 et 18 qui correspondent aux domaines fonctionnels de l'ATP7B [192].

Différentes mutations ont été éprouvées; délétions, insertions, nonsense, frameshift, au site d'épissage, exon Skipping dans la région codante [167] [216]. Elles entraînent un décalage du cadre de lecture aboutissant à la synthèse de protéines tronquées profondément modifiées.

Les mutations les plus fréquemment rencontrées (30 à 50 % des cas) sont his 714 gln et his 1070 gln [15] [110]. Certaines mutations sont spécifiques d'un groupe ethnique, la mutation la plus fréquente dans les populations européennes est une substitution de l'histidine 1069 en glutamine : His 1069 Gln, au niveau de l'exon 14 [158]. Cette mutation peut être considérée comme pathognomonique de la maladie [15] [667]. Elle serait corrélée le plus souvent à des formes neurologiques tardives [89]. Les mutations liées à l'exon 8 seraient elles plutôt corrélées à des formes hépatiques [89] [255].

Récemment une étude analytique a été réalisée à Taiwan chez des patients atteints de la maladie de Wilson. Les exons 8, 11, 12, 13, 16,17 et 18 de l'ATP7B sélectionnés pour le dépistage des mutations, ont d'abord été examinés par PCR-RFLP puis combinés au SSCP single-stranded conformation polymorphisme, suivie directement par le séquençage de l'ADN [167]. La plupart des mutations ont été détectées au niveau des exons 8, 11, 12, 13, 16, 17 et 18. Par conséquence, il est fortement recommandé que les individus avec un risque élevé de maladie de Wilson doivent être projetés sur les mutations au niveau de ces exons pour simplifier le diagnostic moléculaire [167].

Tableau 1 : Principales mutations identifiées dans la maladie de Wilson : [63] [157]

Gène Mutant	Géographie de la mutation	Variations Physiologiques	Caractères de la mutation	Illustrateurs
His 1070 gly	Europe (Allemagne 42%, Pologne 57%, Sardaigne 13%, Island, Europe de l'est 37%, France, Angleterre)	Toutes variations mais pas tardif.	Site accepteur ATP	Tanzi et al. (1993)
His 1069 Gln	Etats - Unis			Tarnacka et al, (1995) Thomas et al. (1995). Ha - Hao et al. (1998)
Gly 1267 arg	Europe (Pologne 40%)	Toutes variations	Site accepteur ATP	Tanzi et al. (1993)
	Etats-Unis			Thomas et al. (1995).
His 714 Gln	Europe (Russie, Hollande)	Hépatique ou neurologique vers 20 ans		Tanzi et al. (1993)
	Etats - Unis (31%, 22% des Russes)			Houwen et al. (1995)
1Bpdel2337C	Europe (Russie)	Début tardif	Site de phosphorylation	Tanzi et al. (1993)
	Etats - Unis			

	(Russes 20%)			
1950del7=2010de17	Etats - Unis	Début tardif	Enlève C terminal	Petrukin et al. (1993)
	Europe (Islande)			Bull et al. (1993) Petrukin et al. (1995) Thomas et al. (1995)
				Loudianos et al. (1995)
Asp765ser				Figus et al. (1995) Loudianos et al. (1995)
Asn915ser	Europe (Sicile)			
2874 1BP delC 2871de1C	Japon		Exon 13	Okada et al. (2000)
	Japon 16%			Okada et al. (2000)
Arg7781eu exon 8	Japon 18%		Exon 8	Kim et al. (1998)
	Corée (37%)			Xu et al. (1998)
	Chine			Okada et al. (2000) Kusuda et al. (2000)
Leu 492 ser	Italie			
2302 ins C	Japon			
922del gly	Japon	Fulminantes		Kim et al. (1998) Shimizu

				et al. (1999) Okada et al. (2000)
923deltyr	Japon	fulminantes		Idem
924del phe	Japon	fulminantes		Idem
3982delGTC	Japon			Kusuda et al. (2000)
Arg1041Pro	Chine 11%		Exon 14	Kim et al (1998)
	Taiwan 27%			Wu et al. (1999) Xu et al (1999)
Asn127ser	Chine		Exon 18	Kim et al (1998)
	Taiwan			Wu et al. (1999) Xu et al (1999)
1 bp del 2337	Russie (20%)			Tanzi et al. (1993)
	Etats - Unis			
Gly943Ser				Thomas et al. (1995)
Arg919Gly	Japon	Phénotypes disparates		Takeshita et al. (2002)
1 BP del 2511	Japon	Phénotypes disparates		Takeshita et al. (2002)
Ala 874 Val	Japon	Phénotypes disparates		Takeshita et al. (2002)
Asn 1270Ser	Italie			Thomas et al. (1995)

	Costa Rica			Shah et al. (1997)
	Japon (12%)			Okada et al. (2000)
	Corée (12%)			

3- Physiopathologie

3-1 Le Cuivre

Reconnu dès 1973 par l'OMS comme oligo-élément essentiel, le Cuivre est un micronutriment faisant partie des douze métaux lourds indispensables aux fonctions biologiques normales [73]. Il est nécessaire au niveau du site actif de nombreux enzymes en agissant comme cofacteur dans la catalyse de réaction d'oxydoréduction [106].

Les enzymes cupriques interviennent dans de nombreux domaines cellulaires tel que La céruloplasmine ou ferroxidase est requise pour le transfert de Fer et synthèse de l'hème (carence en Cuivre moins de 2mg/j s'accompagne de l'anémie).

Pour les autres systèmes enzymatiques nécessitants du cuivre, citons : [216]

- Les monoamines oxydases sont nécessaires à la pigmentation et à la régulation des neurotransmetteurs et neuropeptides.
- La lysyle oxydase est essentielle à l'entretien du tissu conjonctif dans les poumons, l'os et l'élastine de l'appareil cardiovasculaire.
- La Cytochrome C-oxydase intervient dans le métabolisme oxydatif, le fonctionnement de cerveau, la synthèse de l'hème et la synthèse des phospholipides.
- La peroxyde dismutase, nécessaire à la destruction des radicaux super oxydes.

3-1-1 La répartition du cuivre

L'organisme d'un adulte sain, contient de 70 à 150 mg de Cuivre, on le retrouve en grande quantité dans le foie (10%), Les noyaux pigmentés de cerveau, les muscles, le rein et les os [99]. Dans les tissus, le cuivre n'est jamais sous forme libre, il est toujours lié à des acides aminés, à des protéines (cupro-protéines) et à la céruloplasmine.

3-1-2 Les apports du Cuivre

L'OMS a recommandé un apport quotidien de 30µg/kg poids corporel/j (ou 2,1 mg/j) dans le cas d'un homme adulte et 80µg/kg pour les nourrissons, ces recommandations étaient fondées sur des études des apports nécessaires pour compenser la perte quotidienne de cuivre due au métabolisme et à l'excrétion. Les tableaux 2 et 3 fournissent respectivement la teneur de cuivre à consommer quotidiennement

Tableau 2 : apports conseillés en cuivre (mg/j) d'après l'agence française de sécurité sanitaire des aliments [4].

Enfant de 1 à 3 ans	0,8
Enfant de 4 à 6 ans	1
Enfant de 6 à 9 ans	1,2
Enfant de 10 à 12 ans	1,5
Adolescents (es) de 13 à 19 ans	1,5
Hommes adultes	2
Femmes adultes	1,5
Femmes enceintes	2
Femmes allaitantes	2
Personnes âgées	1,5

Tableau 3 : Concentrations moyennes de cuivre dans les aliments [185].

Type d'aliment	Concentration µg/kg
- Fruits de mer (poissons, crustacés et mollusques)	1,49
- Viande (volaille, porc, bœuf, agneau)	3,92
- Œufs et produits laitiers (lait, beurre)	1,76
- Légumes(à feuilles alimentaires, fève, plantes- racines)	1,17
- Fruits (arbres fruitiers y compris les arbres fruitiers tropicaux)	0,82
- Graines et céréales	2,02
- Huiles et graisses	4,63
- Noix	14,82
- Condiments et épices	6,76
- Boissons (y compris vin, bière et spiritueux)	0,44

3-2 Métabolisme de cuivre

D'après des études réalisées avec des isotopes radioactifs du cuivre, on trouve que la majeure partie de cuivre est absorbée à partir de l'estomac et de duodénum et qu'il atteint ses concentrations maximales dans le sang de 1 à 3 heures après l'administration orale[187].

Dans l'entérocyte, le cuivre est soit complexé à la métallothionéine, soit lié à des aminoacides, la métallothionéine joue un grand rôle dans l'homéostasie du cuivre en régulant son passage à travers la paroi intestinale [99].

Sur le plan général, le métabolisme cellulaire de cuivre dans les tissus de l'organisme fait intervenir une étape d'incorporation qui nécessite l'action d'une réductase membranaire, encore inconnue qui réduit le Cu II puis le Cu I franchit la membrane cytoplasmique grâce au transporteur CTR1p. On sait maintenant que dans le compartiment cytoplasmique le cuivre peut être stocké par les métallothionéines où il est pris en charge par une molécule chaperonne la protéine HAH1p (ou protéine Atx1), partenaire cytosolique spécifique du transporteur Wilson; l'ATP7B

(figure 11), [291] et le passage du cuivre de la protéine chaperonne HAH1p à l'ATP7B s'effectue après changement conformationnel adéquat [36].

La protéine ATP7B est localisée au niveau du Trans-Golgi cellulaire (figure 12), elle présente une dualité de fonction probablement d'origine post - traductionnelle. Elle a été mise en évidence dans le foie, le système nerveux et le rein [171]. Les protéines de transport des métaux lourds ont une similitude, mais l'ATP7B a des caractéristiques particulières (figure 11) notamment :

- +Motif DKTGT/S; site de phosphorylation (à l'origine de l'appellation ATPase de type P) [63] [110].

- +Motif TGDN permettant la fixation à l'ATP (ATP binding domain)

- +Séquence MXGDGXNDXP qui relie ATP domain de fixation au segment transmembranaire [3] [39] [299].

- +6 motifs répétés GMTCCXC à l'extrémité N terminale D'ATP7B, une étude récente a démontré que ce motif ayant une spécificité pour le cuivre et de lier 6 mol de cuivre à une mol de N-terminale d'ATP7B [67][81].

- +Motif SEHPL, est impliqué dans la régulation du flux de cuivre

- +Motif CPC, est situé au niveau de 6^{ème} hélice transmembranaire

Ces deux derniers motifs sont conservés pour le transport des métaux lourds [3] [39] [299].

Cette protéine permet l'incorporation du cuivre dans les cuproprotéines dont l'apocéruloplasmine en étant localisée au niveau du réticulum endoplasmique et / ou du compartiment Trans-golgien, mais elle permet aussi le relargage du cuivre dans la bile par le biais d'un trafic vésiculaire déclenché par l'élévation de la concentration en cuivre dans l'hépatocyte [63] [102] [268] (figure 12 et 13).

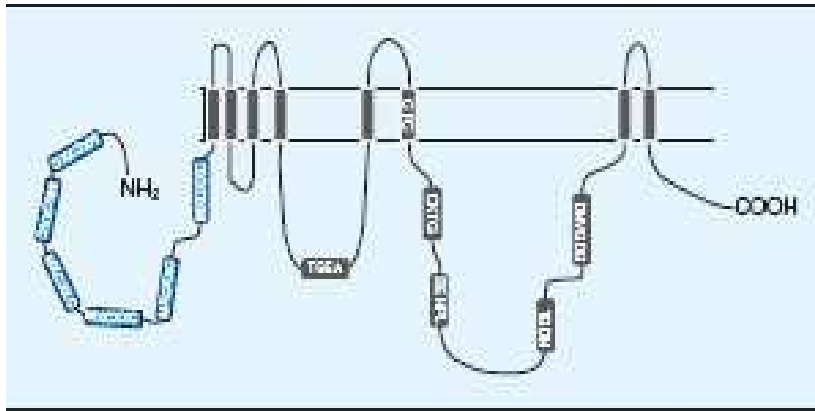


Figure 11 = Structure de l' ATPase 7B [66].

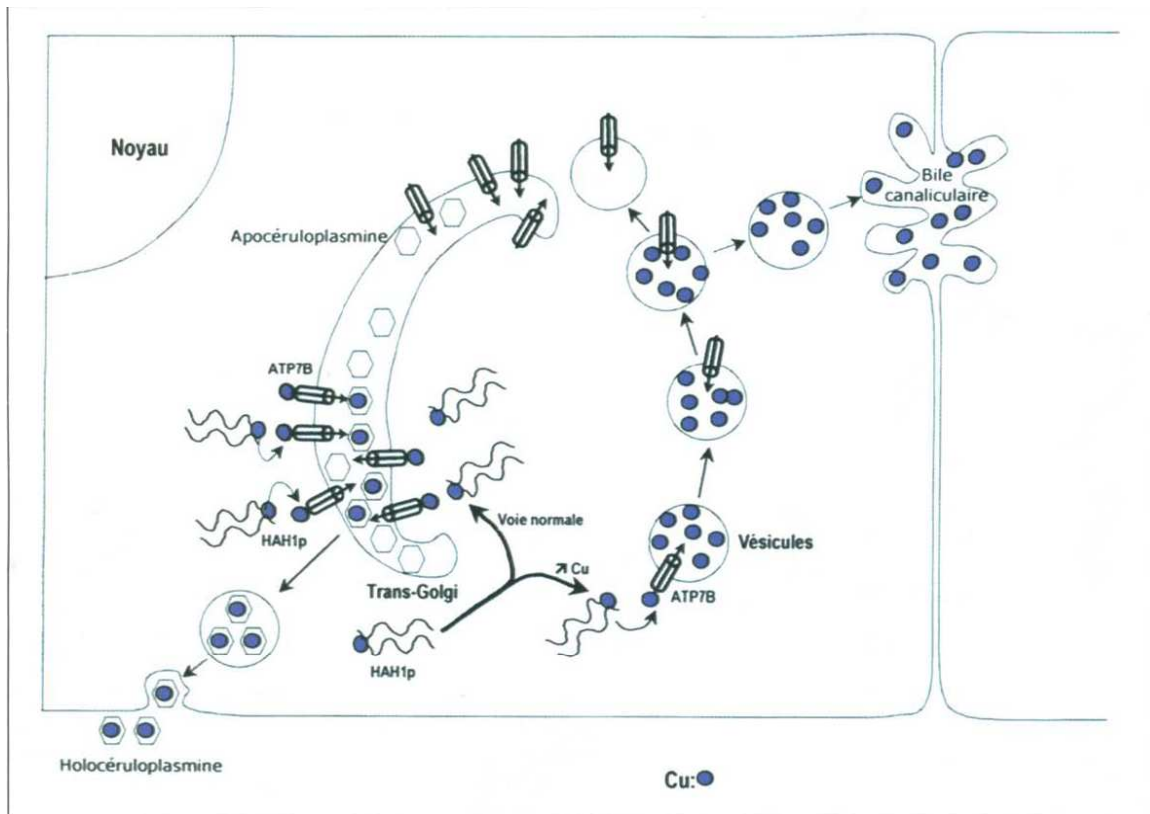


Figure 12 : les deux Localisations (trans Golgi et vésicules) de l'ATP7B dans l'hépatocyte [67].

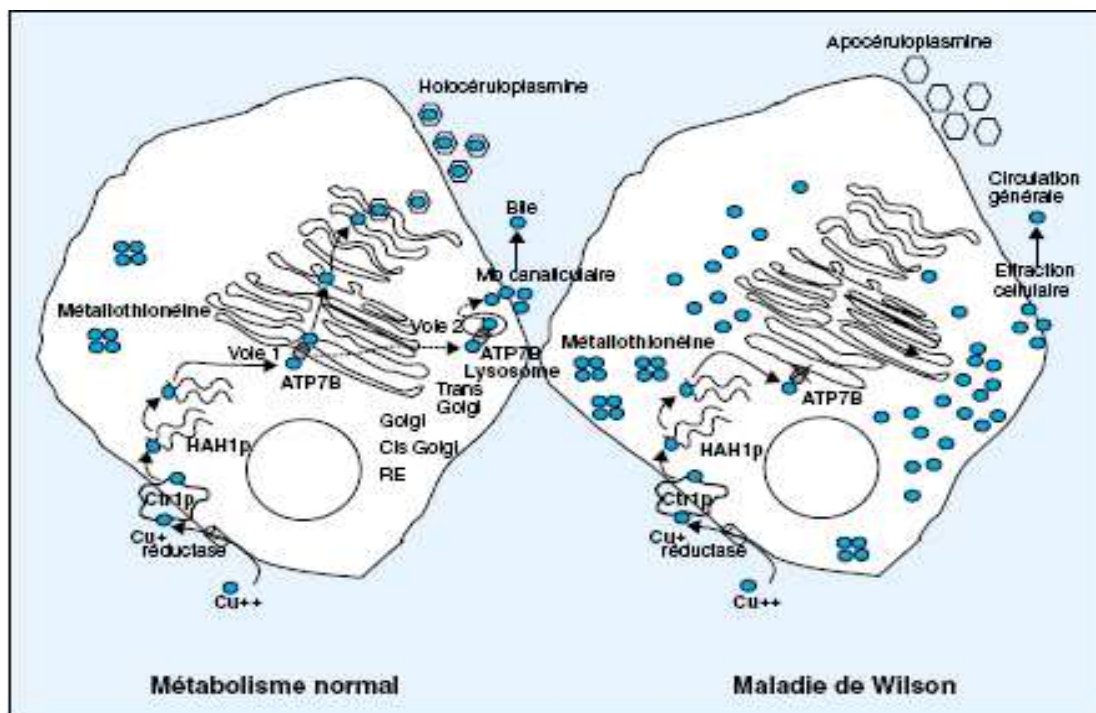


Figure 13 : Transport du cuivre dans l'hépatocyte normal et en cas de maladie de Wilson [66].

3-3 Conséquences des mutations : Impact chez les malades

Chez les Wilsoniens, la protéine ATP7B est défectueuse voire absente. Le cuivre n'atteint donc ni les canalicules biliaires ni le site de synthèse de la céruloplasmine. Il en découle une diminution de l'excrétion biliaire du cuivre hépatique et un effondrement de la céruloplasmine qui est rapidement dégradée en raison de l'absence d'incorporation du cuivre (figure 13). La balance cuprique est donc positive [16] [106].

Cette diminution de l'excrétion biliaire du cuivre hépatique entraîne un effet toxique sur l'hépatocyte (mort cellulaire) et une accumulation de cuivre dans les tissus extra hépatiques, en particulier le cerveau, la cornée et les reins[267].

La céruloplasmine appartient au groupe des α_2 globulines, est synthétisée sous la forme de l'apoceruloplasmine dans le réticulum endoplasmique, elle incorpore le cuivre dans l'appareil de Golgi pour le porter hors la cellule. La céruloplas-

mine est le principal transporteur du cuivre dans le plasma, la concentration plasmatique normale de cette protéine est de 200 à 400 mg/l. la diminution ou l'absence d'incorporation du cuivre à l'apocéruloplasmine entraîne une diminution de la libération cellulaire de céruloplasmine et donc une diminution de son taux sanguin (observé chez 95% des malades) [66] [3].

Le dosage de la céruloplasmine serait donc un élément important mais surtout complémentaire du diagnostic de la maladie de Wilson.

3-4 Evolution naturelle de la maladie

Au cours de la phase initiale qui correspond aux 10 à 20 premières années de la vie, le cuivre s'accumule dans les hépatocytes, à ce stade les malades sont asymptomatiques [270].

Au cours de la seconde phase, dès 6 à 7 ans, le cuivre est redistribué du cytoplasme hépatocytaire vers les lysosomes qui en le séquestrant, ont un effet protecteur, le plus souvent ce transfert est progressif sans manifestations cliniques hormis des signes d'hépatite modérée, mais parfois cette redistribution peut être brutale et entraîner une nécrose hépatocytaire avec une hépatite aigue et un relargage massif du cuivre dans le sang; source d'hémolyse [106] [35].

Enfin, au cours d'une 3ème phase, la concentration de cuivre libre plasmatique augmente avec élévation de la cuprurie et accumulation de cuivre dans les tissus extra hépatiques. A ce stade, il existe fréquemment des lésions chroniques telle qu'une hépatite chronique active ou une cirrhose.

Ultérieurement, le cuivre provoque des lésions des noyaux gris centraux, responsables des manifestations neurologiques classiquement décrites [151] [213].

Chapitre II : Manifestations cliniques

1- Formes symptomatiques

1-1 Les manifestations inaugurales

Les manifestations cliniques peuvent se présenter sous diverses formes et sont très hétérogènes tant dans leur présentation que dans la date d'apparition des premiers troubles [74].

La maladie se révèle chez 45% des patients par une symptomatologie liée à l'atteinte hépatique, chez 35% des patients par des signes neurologiques et chez 10% des patients par des troubles psychiatriques [34] [120]. Dans les autres cas les manifestations sont hématologiques; rénales ou ostéoarticulaires [94].

L'histoire naturelle a été ainsi décrite (d'après Bobyns modifié) [74].

I- Asymptomatique : accumulation du cuivre dans le cytosol d'hépatocytes.

II- Libération et redistribution du cuivre.

a- Asymptomatique.

b- Nécrose hépatique.

c- Anémie hémolytique.

i- Décès.

ii- Rémission spontanée ou sous traitement.

III- Accumulation tissulaire chronique du cuivre.

a- Asymptomatique (spontanée ou traitée)

b- Nécrose hépatique.

c- Cérébrale (formes neuropsychiatriques)

- i- Décès.
- ii- Amélioration partielle.
- iii- Guérison (rémission)

IV- maladie traitée.

Cette histoire naturelle explique que les patients puissent entrer dans la maladie ou présenter essentiellement des signes neuropsychiatriques ou hépatiques, le déterminisme de telle ou telle présentation dépend de la rapidité d'accumulation tissulaire du cuivre[5], la présentation clinique est extrêmement variable et pose souvent des difficultés de diagnostic quand il s'agit du premier cas dans la famille, le retard diagnostique peut atteindre plusieurs années notamment dans les formes psychiatriques. Il faut penser systématiquement au diagnostic de la maladie de Wilson devant toute hépatopathie ou maladie neurologique ou psychiatrique survenant chez un sujet jeune sans explication évidente, le diagnostic est ensuite le plus souvent aisé, reposant sur le bilan ophtalmologique, sur la biologie sérique et urinaire et confirmé dans un deuxième temps par le diagnostic génétique familial [5].

Les manifestations hépatiques prédominent chez l'enfant alors que les manifestations neurologiques sont plus fréquentes au-delà de 18 ans [100]. L'atteinte hépatique évolue de façon variable, parfois très lentement bien tolérée voire stabilisée laissant s'extérioriser les signes neurologiques [252].

1-2 Les Manifestations Neurologiques

Les manifestations neurologiques apparaissent dans la deuxième à la troisième décennie, concernant les adolescents et les adultes jeunes.

La plupart des présentations neurologiques débutent de façon insidieuse, [299] mais certains cas de présentation aiguë surviennent après un traumatisme, une intervention chirurgicale ou un accouchement [11] [16].

Dans la maladie de Wilson, les manifestations neurologiques n'obéissent pas à une chronologie donnée et le degré de récupération dépend de l'étendue des dommages structuraux du système nerveux avant de commencer le traitement [263]. Certains ont essayé de faire des classifications de sous-groupes cliniques en fonction de la relation avec l'IRM [300].

- Premier sous-groupe : se caractérise par une bradykinésie, une rigidité, des troubles cognitifs et psychiatriques avec dilatation du 3^{ème} Ventricule.
- Deuxième sous-groupe : rallie des patients avec une ataxie, un tremor, une capacité fonctionnelle réduite et des lésions focales thalamiques.
- Dernier sous-groupe : rassemble des patients avec des dyskinésies sévères, une dysarthrie, des troubles de la personnalité, et des lésions focales dans le putamen et le pallidum [27].

Lors d'un colloque National français sur la maladie de Wilson organisé par le CNR, le tableau neurologique classique de la maladie a été présenté différemment en lien avec la physiopathologie :

- Syndrome extrapyramidal par atteinte des voies nigro-striales : avec une dysarthrie, un syndrome akinéto-rigide (hypokinésie, rigidité axiale, difficulté d'initiation des mouvements) et un tremblement de repos.
- Syndrome dystonique par atteinte des ganglions de base: avec des perturbations de la posture et des mouvements choréo-athétosiques.
- Syndrome ataxique par atteinte des voies cérébello-thalamiques: avec un tremblement postural et intentionnel (tremblement en battement d'ailes et une ataxie des membres).

Ces syndromes sont rarement isolés. Dystonie, akinésie et ataxie sont le plus souvent présents à des intensités variables chez un même patient [299].

1-2-1 Syndrome extrapyramidal :

La symptomatologie extrapyramidale est rapportée dans 25% des cas selon les séries [2] [58] [75] [190] [288].

Dans la forme parkinsonienne [2] à début précoce qui prédomine chez l'adulte, la rigidité est diffuse de type extrapyramidal, à prédominance axiale. Au début, cette rigidité ne se manifeste qu'à la marche, la station debout est instable, la démarche est enraidie avec tendance à l'hyperlordose. Par la suite, cette rigidité touche les mouvements fins, rendant difficile les gestes exécutés. Cette hypertonie affecte aussi les muscles du visage, du pharynx et de la langue. Il en découle :

- Une dysphagie : phénomène fréquent et souvent précoce. Elle est responsable d'une hypersialorrhée, le risque de fausse route est important.

- Une dysarthrie : très fréquente, elle est d'intensité variable, le débit verbal est ralenti scandé, rendant la voix nasonnée ou la parole inintelligible, avec tonalité de rire et du pleur dystonique.

- Un faciès Wilsonien avec un visage figé, les traits un peu soulignés par la dystonie et la rigidité. La bouche est entrouverte avec un aspect du sourire permanent, parfois sardonique lors des mouvements volontaires [146] [262].

Vu la fréquence de la symptomatologie extrapyramidale, il faut rechercher systématiquement la maladie de Wilson devant tout tremblement d'attitude ou tout syndrome parkinsonien avant 40 ans [299].

1-2-2 Dyskinésie

Les formes dyskinétiques prédominent chez l'enfant,[86][238] On distingue trois formes principales:[177][196]

- la forme dystonique; avec dystonie et choréoathétose.

- la forme ataxique avec tremor intentionnel et postural et ataxie des membres.
- la forme akinétique avec rigidité, bradykinésie et tremor de repos [160].

Ces formes sont rarement pures et la majorité sont mixtes ou séquentielles dans l'évolution.

1-2-3 Dysarthrie

C'est le mode de présentation le plus fréquent. Elle est présente chez 97% des cas [32] [256] [297] [298]. La dysarthrie est le plus souvent mixte, dystonique, ataxique, hypokinétique et pseudobulbaire.

- La dysarthrie hypokinétique accompagne la forme parkinsonienne, avec difficulté à l'initiation et une hypophonie.
- La dysarthrie dystonique s'associe à une dystonie faciale, linguale avec un chuchotement et un timbre étranglé [168].
- La dysarthrie ataxique, avec séparation des syllabes voire explosive (klaxophonie) se voit dans la forme pseudoscléreuse.
- La dysarthrie pseudobulbaire avec une voix forcée et monotone [32].

La dysarthrie peut s'associer à un sourire dystonique, une hypersalivation et un trouble de la déglutition.

1-2-4 Ataxie et tremor postural et intentionnel

Cette forme est prédominante chez l'adulte. La démarche se fait avec une augmentation du polygone de sustentation, des pas irréguliers, avec des arrêts, le tronc oscille vers l'avant (ataxie statique). Le tremblement est de grande amplitude, postural et intentionnel, proximal et distal. Ce tremblement interfère avec la gestuelle, une dysmétrie, une asynchronométrie et une dysdiadococinésie. Le tremble-

ment postural est bien visible au maintien de postures, généralement aux poignets et aux épaules (ataxie cinétique).

L'atteinte des voies dentato-rubro-thalamiques (pédoncule cérébelleux supérieur) en est responsable.

D'autres manifestations neurologiques moins fréquentes ont été décrites; des signes pyramidaux et pseudobulbaires; signe de Babinski, de Chaddock, de Hoffman, une hyperreflexie et des clonus [70] [239].

Exceptionnellement, des crises épileptiques généralisées ou partielles, myocloniques ou état de mal peuvent révéler la maladie, elles répondent souvent mal au traitement anticomitial [162].

Les troubles cognitifs sont transitoires et attribuables aux changements métaboliques; les patients présentent des troubles de mémoire, de la reconnaissance, de l'attention et l'altération des performances intellectuelles réalisant rarement un tableau de démence traitable [111] [159] [160] [297] [298].

1-3 Les manifestations psychiatriques

Les troubles psychiatriques font partie inhérente de la maladie. Cette notion a été surtout déterminée par Denning et Berrios [1] [26] [85]. Ils sont inauguraux (dans 15% des cas) ou accompagnent les manifestations neurologiques. Ils sont alors d'autant plus sévères que la symptomatologie neurologique est avancée [114].

L'éventail de manifestations psychiatriques est considérable, par ordre de fréquence on retrouve :

- Trouble thymique; Il s'agit fréquemment d'une dépression de gravité variable, avec parfois des accès mélancoliques voire trouble bipolaire [1]. Les tentatives de suicide ne sont pas rares [84]. On constate aussi une hyperémotivité et une labilité de l'humeur.

- Trouble de comportement; ensemble de Modifications de comportement, irritabilité, agressivité, colère immotivée [192] qui surviennent à l'adolescent et peuvent paraître banales et retarder le diagnostic [180]. A l'extrême on peut constater des troubles de comportement avec violence et actes anti-sociaux [8].
- Trouble psychotique avec comportement bizarre, retrait social et psychose schizophréniforme. Le délire, hallucinations et personnalité schizotypique sont bien décrits [1] [83] [230].

Certains troubles psychiatriques sont réversibles après le traitement alors que d'autres ne le sont pas.

1-4 Les manifestations extra neurologiques

1-4-1 Atteintes hépatobiliaires et gastro-intestinales

La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant à un âge moyen de 8 à 13 ans [158]. Le mode de révélation de l'atteinte hépatique est variable en fonction du stade évolutif, Il peut s'agir d'une élévation des enzymes hépatiques chez des patients asymptomatiques, d'une hépatite chronique active avec une élévation modérée mais persistante des transaminases [120]. Les signes hépatiques peuvent se traduire par une insuffisance hépatique aigue, une hépatite aigue, une cirrhose décompensée [279].

L'insuffisance hépatique aigue s'observe essentiellement chez les enfants, les adolescents ou les adultes jeunes. Elle se caractérise par l'installation brutale d'un ictère intense, d'une ascite, d'une fièvre et parfois d'une encéphalopathie. Biologiquement, l'élévation des transaminases sériques est habituellement inférieure à 10 fois les valeurs normales, prédominant sur les ASAT (contrairement à ce qui est observé dans les autres formes d'hépatites).

Les troubles de la crase causés par diminution des facteurs de coagulation (TP effondré <50%), peuvent interférer avec la biopsie hépatique [97].

L'hépatite aiguë peut mimer une hépatite virale, elle se manifeste par une asthénie, un ictère progressivement croissant, une fièvre, de douleurs abdominales, des arthralgies et parfois d'une hépatosplénomégalie [89]. Le bilan biologique découvre une hyperbilirubinémie mixte et une cytolyse. La coexistence d'une hépatite virale (A; B; C...) peut déclencher une hépatite fulminante.

La cirrhose hépatique se constitue à un stade très précoce de la maladie, elle peut rester longtemps compensée comme elle peut se décompenser par l'apparition d'une de ses complications classiques ; une ascite, une circulation collatérale abdominale et une hypertension portale compliquée de varices oesophagiennes, des œdèmes des membres inférieurs, de splénomégalie et d'hépatomégalie. Le tableau de cirrhose décompensée est le mode de révélation de la maladie chez les sujets jeunes.

L'incidence de carcinome hépatocellulaire est plus faible dans la maladie de Wilson que dans les autres étiologies de cirrhose [117] [143].

Tous les jeunes patients qui présentent une atteinte hépatique chronique inexplicable avec ou sans cirrhose devraient être dépistés pour la maladie de Wilson.

La lithiase biliaire : La cirrhose hépatique et l'hémolyse semblent être un tableau typique pour la formation des calculs des voies biliaires [252]. Ces calculs ont des caractéristiques particuliers; d'apparence uniforme, de couleur vert foncé et 50% de leur composition totale faite de cholestérol.

La lithiase biliaire serait responsable de douleur abdominale présentée par les enfants et il faut faire systématiquement l'échographie à la recherche de lithiase.

Des troubles gastro-intestinaux atypiques peuvent être présents; des nausées, des vomissements, douleur et distension abdominale, une anorexie et un malaise [88].

1-4-2 Atteintes hématologiques :

L'anémie hémolytique, la thrombopénie, la leuco-neutropénie et les troubles de la crase sont les anomalies qui touchent les éléments figurés du sang au cours de la maladie de Wilson.

L'anémie hémolytique apparaît le plus souvent chez des sujets de moins de 25 ans à l'occasion d'une décompensation hépatique aiguë sévère, l'hémolyse est liée à l'inhibition des enzymes érythrocytaires et à une grande quantité de cuivre libéré brutalement à la suite de nécrose des hépatocytes, ce qui induit une anémie hémolytique aiguë à test de Coombs négatif dans 70% des cas et l'apparition d'un ictère à bilirubine non conjugué [97]. La négativité de test de Coombs dont la sensibilité est voisine de 95 %, permet d'éliminer une hémolyse auto-immune et d'instaurer à tort une corticothérapie. L'analyse du frottis sanguin qui peut montrer la présence de corps de Heinz [25], ou encore de ponctuations basophiles, permet avant tout de s'assurer, compte tenu de la thrombopénie fréquemment associée, de l'absence de schizocytes ou encore de parasites intra-érythrocytaires. L'anémie s'aggrave en cas d'hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes.

L'effet oxydatif du cuivre circulant est responsable d'une thrombopénie et d'une leuconeutropénie comme elles peuvent être observées en cas d'hypersplénisme liée à l'hypertension portale.

1-4-3 L'atteinte oculaire

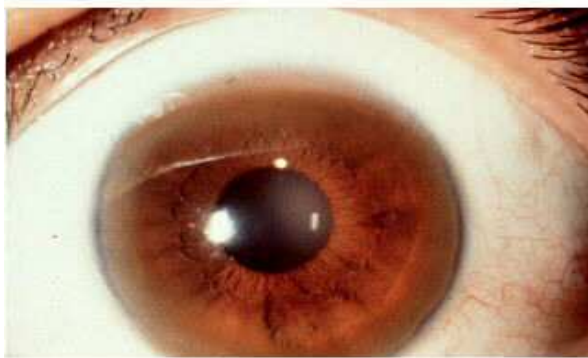
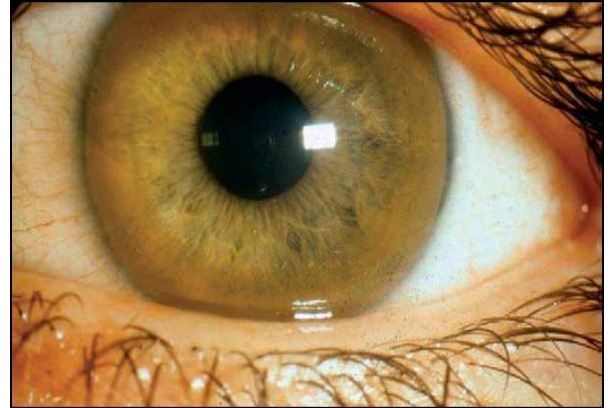
Elle se caractérise par la présence d'un anneau cornéen de couleur brun doré ou verte, nommé l'anneau de Kayser - Fleischer, localisé à la périphérie de la cornée, sa largeur varie entre 1 et 3 mm (fig. 14,15). Il occupe le pôle supérieur puis le pôle inférieur et s'étend à toute la circonférence, il reflète la surcharge en cuivre de la face postérieure de la membrane de Descemet [211]. Cet anneau est détectable à l'œil nu et parfois ne peut être objectivé qu'à la lampe à fente. En général bilatéral, il peut être exceptionnellement unilatéral.

Il est presque toujours présent dans les formes neurologiques. Il est un élément fondamental au diagnostic [108] même s'il est observé au cours d'hépatopathies cholestatiques prolongées non Wilsoniennes; telles que la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite chronique active, la cholestase chronique intra ou extra hépatique et la cirrhose cryptogénique. La présence de l'anneau cornéen n'a pas de corrélation avec la cuprurie mais elle est corrélée avec la sévérité de la maladie.

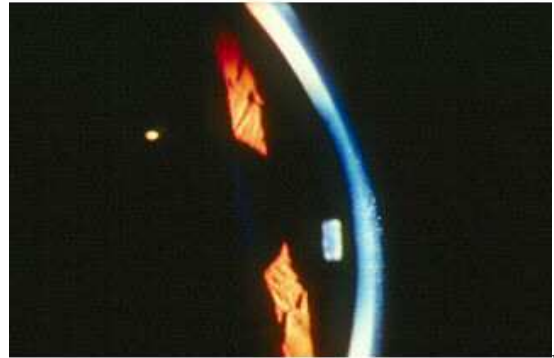
Après traitement, il peut régresser progressivement en sens inverse de sa formation, totalement ou partiellement. Mais il peut ne jamais disparaître, et son évolution est indépendante de l'efficacité du traitement [117].

A titre exceptionnel, une cataracte en tournesol est décrite (17 % des cas), Il s'agit d'un disque gris ou brun qui siège au centre du cristallin, d'où partent des dépôts radiaires ressemblant aux pétales d'un tournesol (fig.16) Uni ou bilatéral, ne gênant pas la vision le plus souvent. Cette cataracte régresse, de façon plus régulière après le traitement [117].

Figure 14 : l'examen à la lampe à fente
Montre un anneau de Kayser-fleischer,
clairement vu contre l'iris vert clair. [3]



a



b

Figure 15 : localisation de l'anneau de kayser-fleischer (a : vue face, b : vue profil)[302]



Figure 16 : cataracte en tournesol [117]

1-4-4 Atteinte rénale

L'atteinte rénale est quasiment constante mais reste le plus souvent latente. Les manifestations rénales sont souvent liées à des lésions tubulaires proximales et rarement à une atteinte glomérulaire [94].

L'atteinte tubulaire engendre un défaut de réabsorption tubulaire par atteinte proximale avec :

- + Hyperaminocidurie.
- + Glucosurie intermittente, fructosurie.
- + Uricosurie.
- + Hypercalciurie et nephrocalcinose.
- + Hyperphosphaturie.

L'ensemble de ces perturbations métaboliques peut occasionner des Lithiases rénales symptomatiques ou non.

Quelques cas de syndrome de Fanconi sur atteinte tubulaire proximale ont été décrits. Une acidose tubulaire par atteinte distale est retrouvée rarement de même qu'une insuffisance rénale.

L'atteinte glomérulaire consiste à une diminution de la filtration glomérulaire et du flux sanguin [100]. Elle se manifeste par une protéinurie ; surtout albuminurie, une hématurie intermittente, récidivante qui peut être un symptôme inaugural de la maladie.

Le syndrome hépatorénal avec fonction tubulaire normale complique généralement l'insuffisance hépatique et il convient d'y éviter les diurétiques.

Une glomérulonéphrite avec syndrome néphrotique à complexes immuns ou à Ig A est aussi décrite [117].

1-4-5 Atteintes ostéo – articulaires

Elles ne sont pas exceptionnelles, sont surtout fréquentes dans les populations asiatiques avec une prédilection dans certaines familles.

L'atteinte ostéo-articulaire est plurifactorielle :

- + Par effet toxique direct du cuivre sur le cartilage, sur la trame osseuse et par dépôt de cuivre intra synovial [41].
- + Par l'acidose tubulaire rénale, fuite rénale de phosphore et de calcium, cette atteinte rénale est responsable d'une déminéralisation osseuse.
- + Par l'insuffisance hépatique qui aboutit à une ostéoarthropathie hypertrophique douloureuse des poignets et des chevilles [117].

Au niveau osseux, on constate des ostéopathies liées à la déminéralisation, faite d'ostéoporose précoce qui serait observable chez 88% des malades, une ostéomalacie, une ostéodystrophie, des fractures spontanées, quelques cas d'ostéochondrite disséquantes ont été rapportés [41].

Au niveau articulaire, toutes les articulations peuvent être atteintes, on constate des raideurs et des restrictions articulaires surtout des hanches et des genoux de même qu'une hyperlaxité articulaire. Des cas d'arthrites récurrentes ont été décrits plutôt chez l'enfant.

Différentes anomalies radiologiques retrouvées [117] :

- + Condensation floue et irrégulière sous chondrale.
- + Calcifications para-articulaires aux points d'insertion capsulo-ligamentaire.
- + Lésions à type d'encoche et des érosions épiphysaires.
- + Lésions discovertébrales et ostéochondrose vertébrales expliquent les douleurs lombaires.

Une chondrocalcinose des genoux et chondromalacie rotulienne sont mentionnées.

1-4-6 Atteintes endocriniennes

Les perturbations endocriniennes sont liées à la toxicité du cuivre et surajoutées des troubles induits par l'insuffisance hépatique [100].

Dysménorrhée : Aménorrhée primaire ou secondaire est rapportée chez 50% des femmes, par dysfonction ovarienne. Le taux d'oestrogène est faible en raison de faible concentration de FSH , LH et / ou de l'insuffisance de production d'oestrogène [269].

L'oestrogène est nécessaire pour maintenir la mitose des cellules de granulosa et la FSH est nécessaire pour l'aromatase folliculaire, en revanche l'intoxication cuprique interfère avec l'activité de l'aromatase folliculaire ceci expliquerait les troubles de l'ovulation et parfois des avortement spontanés [100].

Et c'est parce que le traitement est capable d'inverser ces troubles le diagnostic précoce est important.

Hyperparathyroïdie est secondaire au dépôt cuprique [100].

Intolérance au glucose peut apparaître en relation avec pancréatopathie.

Un retard pubertaire est décrit chez l'adolescent.

1-4-7 Atteintes cardiovasculaires

La présence de cuivre à des dosages élevés au niveau du cœur, surtout dans le faisceau de His, entraîne des troubles de la conduction, une cardiomyopathie congestive avec myocardite et fibrose interstitielle [155], différents types d'arythmie notamment la fibrillation ventriculaire qui reste la cause essentielle de mort cardiaque subite [117].

On retrouve des anomalies électrocardiographiques suivantes [155] :

- Hypertrophie ventriculaire droite ou gauche ou globale.

- Repolarisation précoce.
- Sous décalage ST.
- Inversion des ondes T.
- Extrasystoles prématurés auriculaires ou ventriculaire.
- Fibrillation atriale.
- Bloc sino atrial.
- Bloc auriculo-ventriculaire type Mobitz I.

L'atteinte de système nerveux autonome [80], par accumulation de cuivre au niveau du tronc cérébral, expose les malades à présenter une hypotension orthostatique de même qu'une réponse anormale à la manœuvre de valsalva [80].

L'atteinte cardiaque survient chez les malades Wilsoniens sans prédominance de sexe et chez des sujets de différents âges [35].

1-4-8 Atteintes de la peau et des phanères

Les troubles de la pigmentation cutanée peuvent être marqués mais sont tardifs, on note la présence d'une hyperpigmentation brunâtre qui respecte les muqueuses et prédomine au dos des pieds et la face antérieure des jambes, liée à un dépôt de mélanine le long de la jonction dermoépidermique.

Des lunules azures sur les ongles sont décrites comme équivalent de l'anneau cornéen mais sont rarissimes et non spécifiques [16].

1-4-9 Atteinte immunologique

L'association à une hépatite auto-immune est connue. Une association à une dermatomyosite, une myasthénie, un lupus, une sclérodermie ou un syndrome de Good pasture, une carence en immunoglobuline (Ig) A est plutôt en rapport avec la pénicillamine [117].

2- Formes asymptomatiques

Il s'agit d'un ensemble de cas dépistés en stade préclinique, ayant ou non un antécédent familial de la maladie de Wilson. Le dépistage se fait idéalement vers l'âge de 3 à 4 ans dans la fratrie d'un enfant chez lequel vient d'être reconnue cette maladie. L'examen biologique trouve que la balance cuprique est positive.

En l'absence d'antécédent familial, c'est habituellement à la suite de la découverte à l'examen histologique du foie, de lésion d'aspect particulier que le diagnostic de la maladie de Wilson doit être suspecté. Dans ce cas la biologie moléculaire a un apport diagnostique important [188].

Il est en effet fondamental de reconnaître la maladie de Wilson à ce stade où le traitement est constamment efficace [285].

Chapitre III : Diagnostic positif

1- Arguments cliniques

Les différentes manifestations cliniques de la maladie ont été précédemment mentionnées.

Traditionnellement, le diagnostic de la maladie de Wilson se fait en se basant sur un ensemble de critères. L'anneau de Kayser-Fleischer, bien que non spécifique, reste un élément fondamental du diagnostic, de même que les symptômes neurologiques [66][108].

2- Arguments biologiques

2-1 Examens non spécifiques

La numération formule sanguine recherchera une anémie hémolytique, en cas d'hémolyse, un test de Coombs négatif éliminera une étiologie immune. Le bilan hépatique (ASAT et ALAT, ammoniémie, bilirubine, phosphatases Alcalines, GGT, électrophorèse des protéines) et un bilan d'hémostase (taux de prothrombine et numération plaquettaire) permettront de préciser l'existence d'une atteinte hépatique et d'en apprécier le degré de sévérité, ces bilans participent à l'indication d'une éventuelle transplantation hépatique. L'ionogramme complet et la recherche d'une protéinurie de 24 heures objectiveront une éventuelle atteinte rénale [67].

2-2 Bilan cuprique

Le bilan cuprique complet est toujours fondamental malgré les avancées en génétique. Il est actuellement toujours pratiqué en première intention, une exception faite de la biopsie hépatique, dont la morbidité n'est pas négligeable.

Le bilan cuprique est perturbé dans tous les cas de la maladie de Wilson (Tableau 4), les malades présentent [108] :

- Une diminution de la cuprémie totale (cuprémie libre + cuivre fixé à la céruloplasmine).

- Une augmentation du cuivre libre sanguin.

- Une diminution de taux sanguin de céruloplasmine.

- Une augmentation du cuivre libre urinaire; cuprurie de 24 heures.

- Une augmentation du cuivre dans les hépatocytes.

2-2-1 le cuivre total :

La cuprémie totale est constituée par le cuivre lié à la céruloplasmine (92%) et le cuivre libre ionique, le taux plasmatique de cuivre normal est entre 0,73 et 2,00 mg/l (12.5 et 22.7 $\mu\text{mol/l}$) [226].

La cuprémie totale est en principe basse mais non effondrée car il y a une augmentation de la fraction libre du cuivre. Ce dosage est souvent très variable au cours de la maladie et a donc peu d'utilité en pratique [216].

En revanche, il permet une estimation de la concentration en cuivre libre potentiellement toxique [3].

2-2-2 le cuivre libre

Le cuivre libre ou non céruloplasminique constitue environ 8% du cuivre total.

- cuivre libre obtenu par calcul

Ce cuivre est obtenu sur la base de deux dosages, celui de la céruloplasmine et celui de cuivre total. Sachant qu'une mole de céruloplasmine transporte 45.4 μmol de cuivre. Le cuivre libre est calculé par différence entre cuivre total et cuivre céruloplasminique selon les formules suivantes, compte tenu des unités employées [226] :

$$\text{Cu libre } (\mu\text{g/dl}) = \text{Cu total } (\mu\text{g/dl}) - 2.9 \times \text{céruloplasmine } (\text{mg/dl})$$

$$\text{Cu libre } (\mu\text{mol}) = \text{Cu total } (\mu\text{mol/l}) - 45.5 \times \text{céruloplasmine } (\text{g/l})$$

Le cuivre total est parfaitement dosé, alors que le cuivre céruloplasminique est déterminé après dosage enzymatique de la céruloplasmine (dosage de l'holocéruloplasmine et non de l'apocéruloplasmine).

L'estimation du cuivre libre par calcul reste discuté pour le diagnostic de la maladie de Wilson mais semble plus approprié au suivi de l'efficacité du traitement [226].

- Cuivre libre déterminé par dosage

Le cuivre libre peut aussi être directement dosé selon deux méthodes; colorimétrie et spectrométrie, après sa séparation avec celui fixé par les protéines, dont la céruloplasmine, par des membranes dont le pouvoir séparateur varie selon leur qualité commerciale raison pour laquelle on parle plutôt de cuivre ultrafiltrable. Cette méthode est, a priori, préférable car elle ne met en jeu qu'un dosage [17] [18].

2-2-3 la Céruloplasmine

En rappelant que la céruloplasmine incorpore le cuivre dans l'appareil de golgi pour le porter hors la cellule sous forme d'holocéruloplasmine liée à six ou sept atomes du cuivre, en revanche en cas de la maladie de Wilson le cuivre n'arrive pas au niveau de l'appareil de golgi ce qui fait il y aura une diminution du taux de céruloplasmine [36].

Le dosage de cette protéine repose sur l'emploi de techniques néphélométriques, mettant en évidence l'ensemble d'apo- et d'holocéruloplasmine. Mais seules les techniques enzymatiques; technique à la p-phenylène-diamine au à l'o-dianisidine; qui déterminent spécifiquement les taux d'holocéruloplasmine, devraient donc être utilisées [173]. Selon une étude moléculaire de déficit de céruloplasmine dans la maladie de Wilson, en utilisant des techniques comme l'électrophorèse et la chromatographie, c'est prouvé que la diminution de la transcription des gènes de céruloplasmines est partiellement responsable de la diminution du taux de céruloplasmine sérique chez les malades par différents mécanismes [118] :

- Défaut de la structure de gène de céruloplasmine.

– Production de protéine anormale qui entre en concurrence pour le cuivre, tout en sachant que le cuivre est nécessaire pour stimuler la transcription de gène de céruloplasmine.

– Défaut de la protéine qui présente le cuivre pour l'incorporation dans l'apocéruloplasmine, ce dernier serait incapable de passer hors la cellule et cela entraîne l'inhibition de la transcription de l'apocéruloplasmine.

– Une mutation de gène situé sur le chromosome 13 est un facteur qui agit sur la région de réglementation de céruloplasmine et inhibe sa transcription.

En principe, le taux de céruloplasmine sérique est diminué chez 90% des patients, inférieur à 0.1g/l pour une valeur normale entre 0.2 et 0.4g/l chez l'adulte [225]. Cependant 10% des patients homozygotes et 15% de patients atteints de forme hépatique ont un taux de céruloplasmine normal. De plus, il faut savoir que 10% des hétérozygotes non malades ont un taux abaissé.

Par ailleurs, il existe des variations physiologiques du taux de céruloplasmine. Pendant la grossesse, en cas de contraception orale, au cours des syndromes inflammatoires, dans l'infarctus du myocarde et dans certaines hépatopathies le taux de céruloplasmine augmente. Alors qu'il a une valeur basse chez le nouveau né et le nourrisson en raison de l'immaturation du métabolisme cuprique [120].

2-2-4 le cuivre urinaire

L'excrétion urinaire normale de cuivre est inférieure à 0.05 mg/24 h (< 0.8 µmol/24h).

L'élévation de la cuprurie survient relativement tard dans la maladie, chez tous les malades symptomatiques, l'hypercuprurie est constante, supérieure à 1.6 µmol/24 h (100 µg/24h) mais un dosage entre 40–100 µg/24h ne permet pas d'exclure la maladie de Wilson chez les patients asymptomatiques. Pour les personnes

qui sont hétérozygotes, l'excrétion urinaire du cuivre est rarement au dessus de 70 $\mu\text{g}/24\text{h}$ [36].

Le dosage se fait à partir des urines recueillies sur 24h, à collecter dans un flacon ne contenant pas de cuivre. Ce dosage est un paramètre signifiant mais mésestimé [43], en raison de l'élévation du cuivre urinaire dans d'autres maladies chroniques du foie; la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive, syndrome d'Alegille et l'hépatite auto-immune[273].

Le dosage de la cuprurie est aussi extrêmement important pour suivre l'efficacité et l'observance du traitement.

2-2-5 le cuivre hépatique

Le taux normal de cuivre hépatique se situe entre 20 et 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ du tissu sec. Le dosage quantitatif du cuivre est réalisé sur le parenchyme du foie sec à partir d'une biopsie hépatique qui doit être préférée au dosage histochimique par marquage à la rhodamine [217].

Le taux de cuivre hépatique chez les malades est généralement au dessus de 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ mais peut être moins en cas de cirrhose majeure en raison d'une répartition inégale de cuivre dans le parenchyme. Il est entre 50-250 μg chez les hétérozygotes [122].

Devant une forte suspicion de la maladie de Wilson et en absence de l'association céruloplosmine basse et l'anneau de kayser fleischer, la biopsie hépatique avec quantification du cuivre peut être indiquée [153], cette mesure reste le meilleur test de diagnostic, la biopsie permet aussi l'étude histologique du tissu hépatique donnant une appréciation des lésions (stéatose, fibrose portale et périportale et à un stade plus avancée une cirrhose micronodulaire).

Tableau4 :Le bilan cuprique et ses valeurs seuils en cas de la maladie de Wilson [67].

Cuivre	Total dans le sang (µmol/l)		Total sérique (µmol/l)		Ultrafiltrable plasmatique (µmol/l)	
	Normal 13 à 22	Wilson souvent<10	Normal 14 à 21	Wilson souvent<10	Normal <1,5	Wilson parfois> 2
	Libre plasmatique par calcul µmol/l		Urinaire (µmol/24h)		Hépatique quantitatif (µmol/g de tissu sec)	
	Normal:<2	Wilson parfois:>3	Normal: <0,8	Wilson: > 1	Normal : 0,3 à 0,9	Wilson:>4
Céruleoplasmine	Plasma (g/l)					
	Normale: 0,2 à 0,4			Wilson : < 0,1		

3- Diagnostic génétique

Un bilan cuprique ne permet pas de poser le diagnostic de certitude dans toutes les situations. Donc, il est important d'établir un diagnostic de certitude d'une part pour les hétérozygotes qui ne doivent pas être traités inutilement d'autre part, pour les homozygotes atteints chez qui un traitement précoce pourra éviter la survenue de signes cliniques [273].

Les techniques de biologie moléculaire sont [19] donc des outils complémentaires indispensables. Aujourd'hui, deux stratégies d'études sont utilisées :

- Le diagnostic familial indirect par analyse d'haplotype
- Le diagnostic direct par recherche de mutations.

3-1 Diagnostic indirect familial

Ce type de diagnostic est utilisé pour le dépistage des formes présymptomatiques dans la fratrie d'un propositus.

La progression dans l'étude du gène concerné a permis de définir des marqueurs informatifs, appelés microsatellites dont les plus utilisés sont : D13S295, D13S296, D13S301, D13S314 et D13S316, situés de part et d'autres du locus Wil-

son 13 q 14.3 et cela réduit beaucoup les risques de recombinaison, cependant possibles [63] [67].

La réalisation du test repose sur une classique analyse de liaison génétique, effectuée avec les marqueurs déjà cités, en différenciant les chromosomes sains et pathologiques des parents, pour établir des haplotypes spécifiques chez les parents et dans la fratrie [192]. La validité du test (99% de fiabilité) ne se vérifie qu'en cas de certitude du diagnostic porté sur le cas index.

En revanche ce test ne donne pas de renseignement sur la nature de l'anomalie génétique. Ce diagnostic est réalisable en trois semaines et doit être systématiquement proposé aux membres de la fratrie d'un malade.

3-2 Diagnostic génétique direct

Le diagnostic génotypique direct est effectué pour identifier les mutations sur chacun des deux allèles, en utilisant la technique PCR/RFLP (restriction fragment length polymorphisme) pour certaines mutations courantes (H 1069 Q; R 778 L; délétion de 15 pb au niveau du promoteur...) ou le test par le criblage SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism) de toute ou partie des 21 exons du gène; suivi d'un séquençage de l'exon trouvé anormal [110]. Ce diagnostic est long et les deux mutations causales ne sont retrouvées que dans 70% à 80% des patients. Mais il est possible qu'aucune mutation ne soit mise en évidence de façon certaine par cette méthode soit par ce que les mutations portées par le patient ne sont pas caractéristiques, soit qu'elles ne sont pas situées dans la région attendue, tout en sachant que le gène concerné étant relativement long [293], on ne peut l'explorer entièrement ; de plus, les mutations sur ce gène sont relativement dispersées.

Exemples d'haplotypage de la maladie de Wilson :

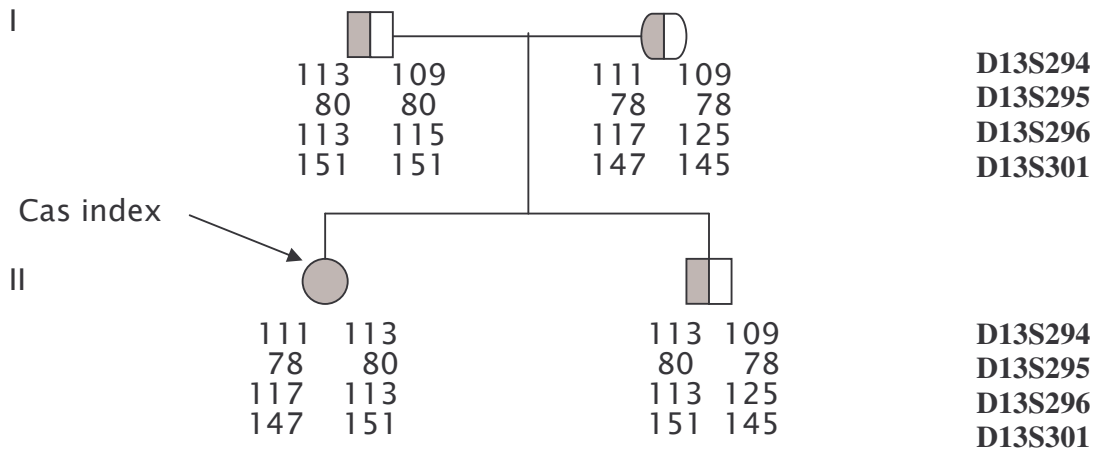


Fig. 17: exemple d'haplotypage de maladie de Wilson. Le cas fléché est le cas index atteint. On détermine chez les parents et dans la fratrie des marqueurs situés sur le chromosome 13 à proximité du gène muté dans la maladie de Wilson.

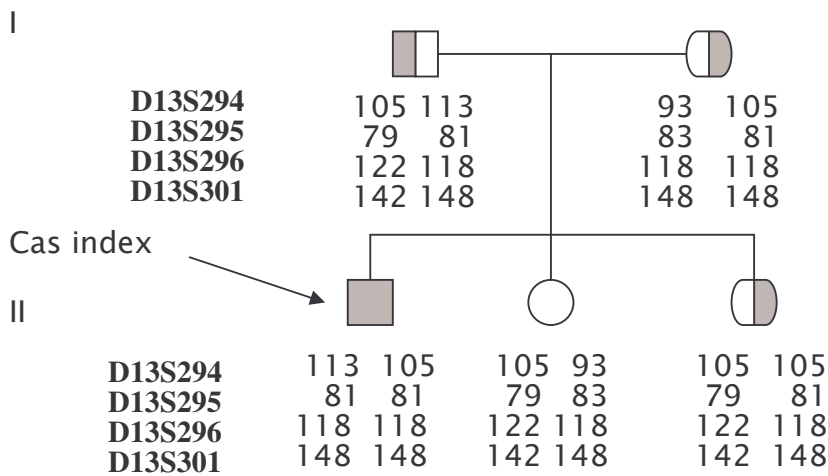


Fig. 18 : exemple d'haplotypage de maladie de Wilson. Le cas fléché est le cas index atteint. On détermine chez les parents et dans la fratrie des marqueurs situés sur le chromosome 13 à proximité du gène muté dans la maladie de Wilson.

Un certain nombre de mutations ainsi que leurs localisations sont plus souvent rencontrés dans certaines populations et l'exploration se limite donc à ces zones en particulier et cela permet de proposer un diagnostic direct si les deux mutations sont identifiées [63], d'où l'importance de connaître l'origine ethnique du patient.

L'analyse d'une région limitée du gène permet ainsi de retrouver une mutation caractéristique dans 40% des cas, on estime que les deux mutations sont identifiées chez 25% des malades.

La fiabilité des études génétiques approche les 100%.

3-3 Indication de diagnostic génétique

Participation au diagnostic

Un tableau clinico-biologique révélateur associé à une imagerie évocatrice doit être complété par le test génotypique surtout en cas de doute diagnostique, les résultats de ce test peuvent éviter la réalisation d'une biopsie hépatique.

La maladie peut être affirmée quand les deux mutations sont retrouvées, lorsqu'une d'entre elles est mise en évidence, elle constitue un argument de présomption à la condition qu'il s'agisse d'une mutation vérifiée causale. Alors que les hétérozygotes ne sont pas malades [216].

Etablissement de diagnostic présymptomatique

Le diagnostic génétique n'est indiscutablement recommandé que pour la fratrie d'un cas index.

Le diagnostic prénatal est techniquement réalisable au cours de la grossesse de couples ayant déjà un enfant atteint de la maladie de Wilson, sous réserve que les deux mutations soient identifiées chez le cas index ou que la carte haplotypique ait été caractérisée dans la famille [273]. Cependant, la maladie de Wilson est une maladie curable dont le traitement n'est pas indiqué avant l'âge de 2 ans, son dépistage est réalisé au-delà d'un an reposant sur le bilan biologique et génétique.

En pratique, le diagnostic prénatal ne peut être proposé en vue d'une interruption de grossesse et n'est pas justifié par des raisons thérapeutiques.

Participation au pronostic

Aucune corrélation génotype -phénotype n'a été formellement identifiée. On peut simplement noter que les mutations non-sens, plus délétères que les mutations faux-sens, entraînent l'apparition d'un tableau clinique plus précoce ; de type hépatique. La mutation H 1069 Q est souvent associée à des manifestations neurologiques assez tardives [255], ces généralités doivent être largement tempérées car dans une même fratrie, les homozygotes représentent pas toujours les mêmes manifestations cliniques [67] [110].

4- Arguments radiologiques

4-1 Neuro- Imagerie

L'IRM cérébrale est un outil important du diagnostic de la maladie de Wilson, même si les anomalies détectées ne sont pas spécifiques de la maladie. Tous les patients symptomatiques sur le plan neurologique et certains patients asymptomatiques 19% ou ayant une forme uniquement hépatique de la maladie, ont des anomalies de signal au sein du parenchyme cérébral sur les séquences IRM classiques pondérées en T1 et T2 (fig. 19). L'atteinte de la substance grise est présente dans 37% des cas et plus particulièrement du Putamen 30%, du pallidum 27%, du noyau caudé, de thalamus, du noyau dentelé, de la substance noire, de la substance grise périaqueducale, du noyau rouge et du tegmentum pontique; ces lésions focales sont habituellement symétriques. L'aspect en « face de panda géant » (fig. 20) a été décrit et il consiste en un hypersignal dans le tegmentum respectant le noyau rouge, avec préservation de la portion latérale de la pars reticulata de la substance noire et une hypodensité dans la région du collicule supérieur [133].

Les lésions de la substance blanche, plus rares 5%, sont le plus souvent asymétriques, de topographie essentiellement sous-corticale, volontiers frontale [189]. Des anomalies corticales [162] ont été également rapportées. Les lésions apparaissent le plus souvent en hyposignal T1 plus au moins marqué et en hypersignal T2 généralement franc. Ces aspects pourraient traduire des lésions d'œdème, de gliose avec perte neuronale et raréfaction des fibres myélinisées [178]. Des hypersignaux en T2, plus marqués et de forme nodulaire, siégeant le plus souvent dans le putamen ou le striatum, ces hypersignaux reflètent la présence de petites cavitations en rapport avec une dégénérescence spongieuse, associé à des anomalies de signal parenchymateuses. Il existe très fréquemment une atrophie cérébrale diffuse d'importance variable. Les corrélations entre le tableau clinique et la topographie lésionnelle en IRM ne sont pas d'interprétation facile mais certaines ont été établies :

Atteinte putaminale et la dystonie, atteinte du striatum ou de la substance noire et le syndrome parkinsonien [174]. De façon moins classique, la présence d'hyposignaux en T2 a été rapportée, au sein du thalamus, du pallidum, du putamen et du noyau caudé, et serait liée aux effets paramagnétiques du cuivre [62]. Des hypersignaux en T1 des ganglions de base, surtout des pallidums, ont été également décrits, et seraient liés à la présence d'un Shunt porto-systémique [229].

La séquence de diffusion, peu étudiée dans la maladie de Wilson, pourrait être un outil supplémentaire pour tenter de préciser les mécanismes physiopathologiques lors des différentes phases d'évolution de la maladie [105].

La spectro-IRM aux protons ne montre pas d'altération spécifique autre que celle d'une encéphalopathie hépatique [194].

Au niveau de la tomodensitométrie, des hypodensités dans les mêmes régions qu'en IRM sont aussi visibles dans 50% des cas (Noyau lenticulaire, thalamus), de même que l'atrophie corticale.[66] Mais le scanner ne détecte pas toutes les lésions

tant au niveau sus tentoriel qu'au niveau du tronc cérébral [178]. Ces anomalies sont observées chez 95% des patients avec une atteinte neurologique, chez 75% de ceux ayant une atteinte hépatique et chez 50% des patients asymptomatiques [263].

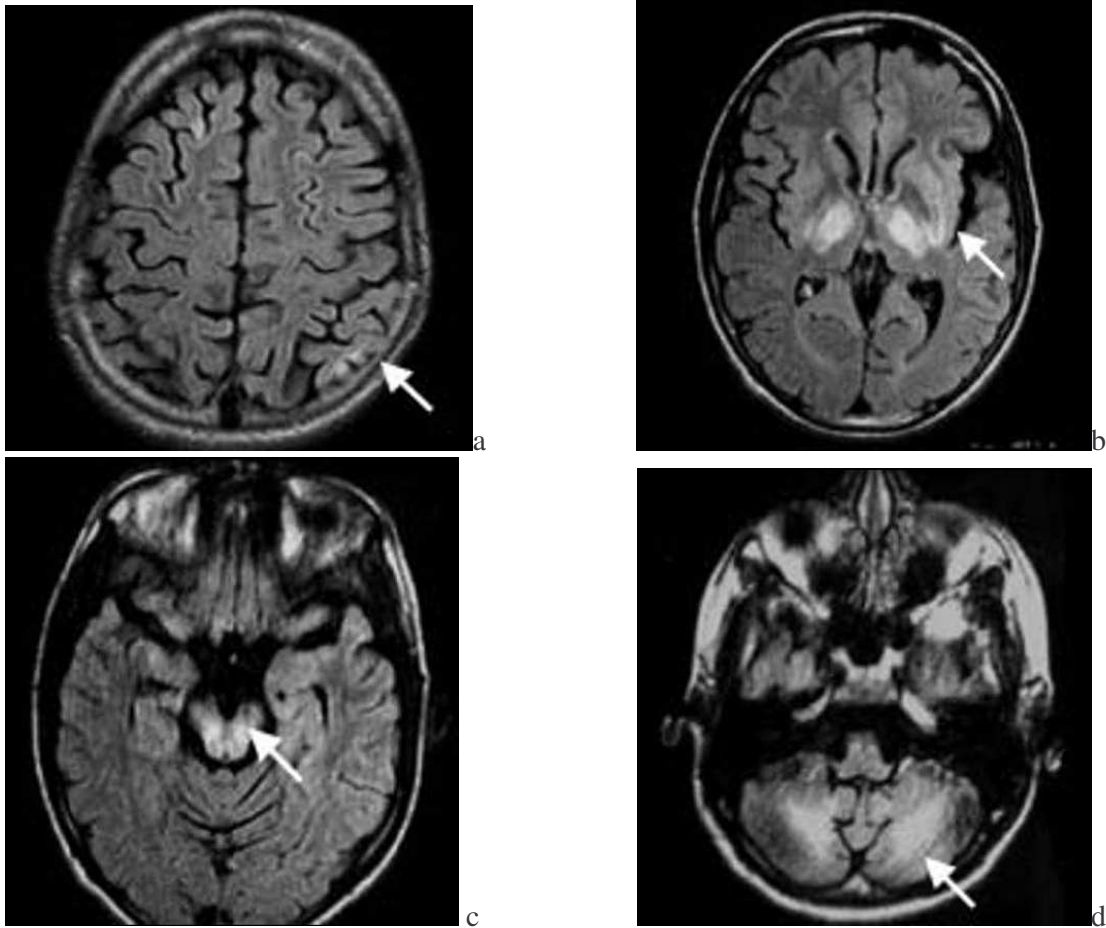


Fig. 19 : IRM en séquence FLAIR d'un patient de 16 ans présentant une forme neurologique de la maladie de Wilson. a) Hypersignal cortical, b) hypersignaux des noyaux lenticulaires et thalamiques, c) hypersignal pédonculaire et d) hypersignal des noyaux dentelés [6].

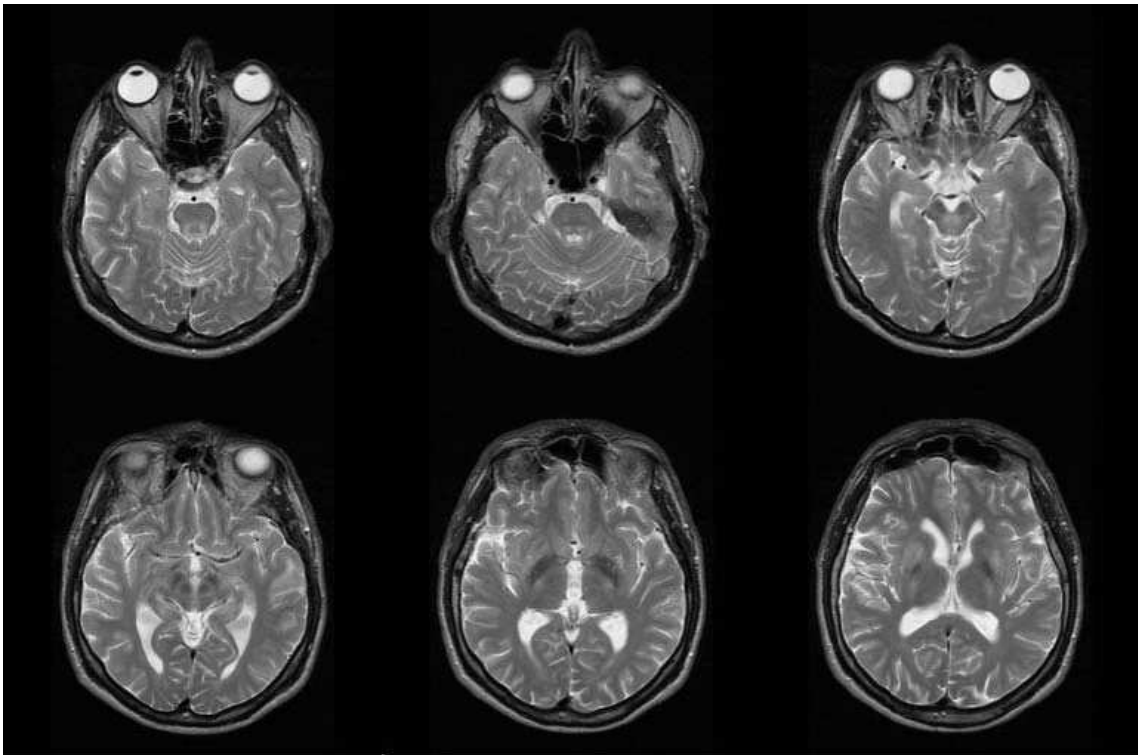


Figure 20 : Imagerie par résonance magnétique montrant un hypersignal T2 au niveau de caudé et du noyau lenticulaire, discret dans le thalamus. « Signe de la face du panda géant » dans le mésencéphale [117].

4-2 Imagerie hépatique

L'objectif le plus important de l'imagerie hépatique c'est d'évaluer l'existence d'une cirrhose, la nécrose de parenchyme et la formation de cicatrices pouvant évoluer en cirrhose secondaire, toutes ces lésions entraînent des modifications morphologiques; irrégularité des contours, épaissement péri portale (fig. 21) [6] [9] [304]. L'échographie trouve l'augmentation de l'échogénicité hépatique en raison de la fibrose depuis le jeune âge. Par conséquent, il est difficile d'établir le diagnostic de la maladie de Wilson chez un cas présente une maladie hépatique isolée sans augmentation d'échogénicité.



Figure 21 : épaissement péri-portal chez un patient de 24 ans (épaisseur périportal =4.5mm) [10].

Dans l'étude réalisée par concado et al [274], les modifications de parenchyme hépatique observées à l'échographie ont été classées en trois principaux modes :

- +parenchyme hétérogène.
- +Parenchyme hétérogène avec multiples nodules hypoéchogènes (fig. 22).
- +Parenchymes hétérogènes avec multiples nodules hypoéchogène et hyperéchogène

(Fig. 23)

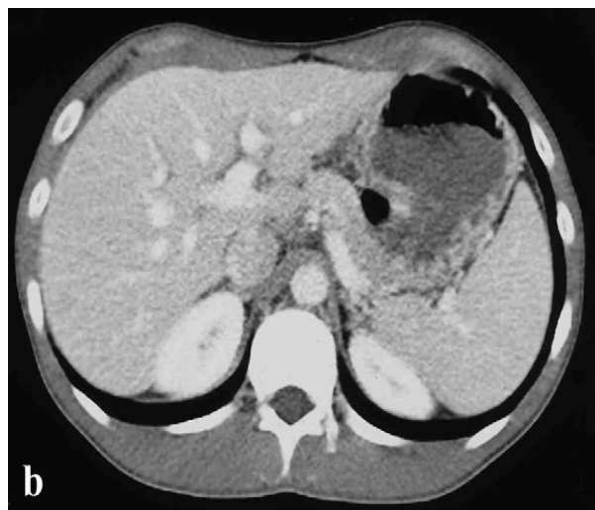
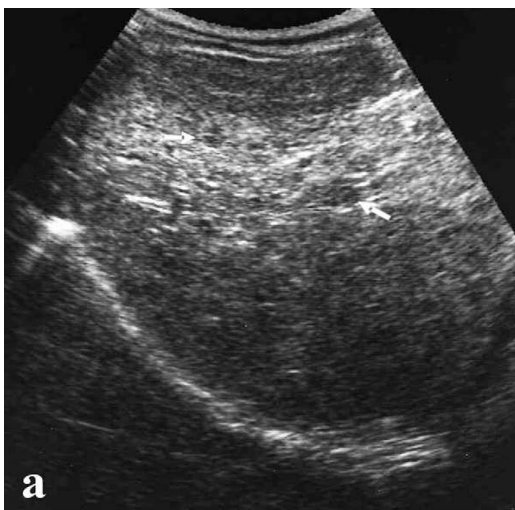


Figure 22 : vue sagittale de foie (a) chez un malade de 18 ans; montre hétérogénéité de parenchyme avec de multiples nodules hypoéchogènes; aucun nodule n'est vu sur la coupe transversale de TDM (b) [10].

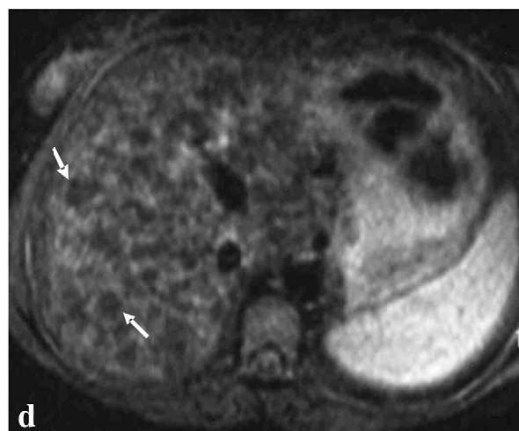
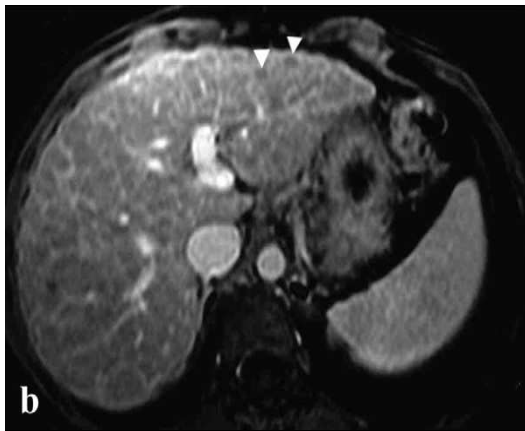


Figure 24 : coupes transversales en IRM chez deux patients (b : T1; d : T2) montrant multiples nodules hypointenses avec septa hyperintense ressemblant au "nid d'abeilles" [10].

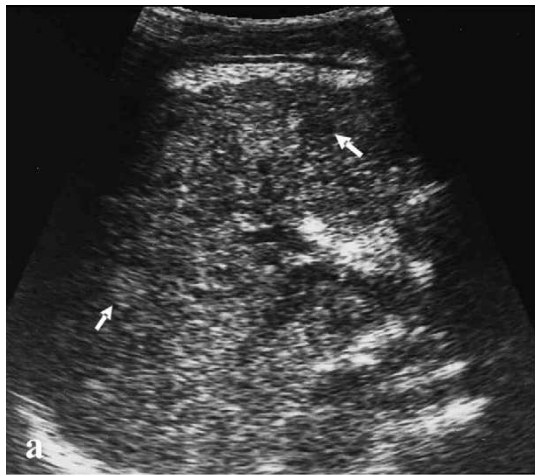


Figure 23 : vue sagittale de foie (a) chez un malade de 14 ans montrant une irrégularité des contours; hétérogénéité de parenchyme avec multiples nodules hypoéchogène et hyperéchogène. coupe transversale de TDM avant produit de contraste (b) et après le produit (c) montre multiples nodules hypodenses entourés de septa hyperdense ressemblant un aspect de "nid d'abeilles"[10].



Vogel et al, Ont décrit des lésions hépatiques sous forme de multiples nodules hypoéchogènes, ils ont constaté que l'augmentation d'échogénicité hépatique avec de multiples foyers hypoéchogènes ressemblant au foie métastatique [274]. Ce groupe de patient à bien répondu au traitement, l'échographie pourrait donc contribuer à définir les patients ayant un bon pronostic [274] [275].

Akpinar a déterminé de multiples nodules hypoéchogènes qui ne sont pas visible par la TDM (fig. 22) [9].

Vogel et al, ont observé plusieurs nodules hépatiques hypointenses entourés de septa de haute intensité sur les séquences pondérées d'IRM T2. Cet aspect est expliqué par l'infiltration de cellules inflammatoires en septa fibreux avec augmentation de la concentration de cuivre hépatique. Alors que l'IRM montre un parenchyme hépatique normal en cas de légère modification histologique. Ainsi, les auteurs ont affirmé que la présence de nodules hypointenses entourés de septa hyperintense est de mauvais pronostic [276]. Akpinar a constaté, chez les malades qui ont bénéficié d'IRM, de multiples nodules hyposignaux entourés de septa hypersignaux, formant une image en nid-d'abeilles (fig. 22;23)[9]. Chu et al, ont décrit sur les séquences pondérées T2, plusieurs nodules hépatiques hypointenses de 2mm à 1cm. Ils ont également déterminé une augmentation de résonance de mono-phosphoester (PME) et une réduction de résonance de diphospho-ester (PDE) sur la spectro-IRM au proton. Cela est suivi d'une étude réalisée par l'IRM après la prise orale quotidienne de penicillamine et de la vitamine K, cette étude a révélé une réduction de nodules de régénération et a montré la normalisation de résonance de (PME) et de (PDE). Simultanément, la biopsie de foie a montré une réduction de l'activité nécrotico-inflammatoire et ils ont suggéré que la spectro-IRM au 31 p, a un rôle potentiel pour évaluer la gravité de la maladie et mesurer la réponse de foie au traitement. Cette technique peut réduire la nécessité de biopsie hépatique dans le suivi [69].

Au début de la maladie de Wilson l'échographie est plus performante à mettre en évidence la lésion hépatique que la TDM et l'IRM. Mais en stade avancé on note une corrélation entre ces trois examens radiologiques [304].

Le carcinome hépatocellulaire est rarement associé à la maladie de Wilson, il a été suggéré que le cuivre hépatique a un effet protecteur contre l'oncogénèse, cependant des cas de maladie de Wilson compliqués de carcinome hépatocellulaire ont été rapportés [143][287]. Akhan et al, ont rapporté la dysplasie des nodules de foie cirrhotique dans la maladie de Wilson [6].

La graisse péri-hépatique connaît des modifications au cours de cirrhose hépatique dans la maladie de Wilson. A l'échographie on trouve une couche péri-hépatique hyperéchogène. Au niveau de la TDM, la graisse a un aspect hypodense, et sur les séquences pondérées d'IRM T1 et T2, la graisse péri-hépatique se manifeste en hypersignal [6].

La lithiase biliaire n'est pas rare chez les patients atteints de la maladie de Wilson et peut causer une cholécystite [228] et qui doit être recherchée chez les jeunes patients [228].

Akpinar a constaté une splénomégalie et une circulation abdominale collatérale [9].

4-3 Radiologie osseuse

La radiographie du squelette trouve essentiellement une ostéomalacie, une ostéochondrose des articulations et du rachis, une arthrose prématurée et une chondrocalcinose.

5- Electrophysiologie

A l'examen des potentiels évoqués précoces, 40 à 100% des patients ont des anomalies sur les potentiels évoqués auditifs[237], même en cas d'absence de signes neurologiques (prolongation de la latence III- V, prolongation de la latence in-

ter-pic I -V), 58 à 65% sur les potentiels somesthésiques (prolongation de la latence interpic N/p13 - N20), généralement corrélés aux lésions IRM visibles dans le tronc cérébral pontomésencéphalique, 53% sur les potentiels visuels avec une P100 prolongée ou d'amplitude diminuée [236]. Aucun de ces signes n'est spécifique. En ce qui concerne les potentiels évoqués tardifs, des altérations de la P300 avec élévation de l'amplitude frontal, puis après traitement un recul de frontal en pariétal, a été décrit. Une prolongation de la conduction des potentiels évoqués moteurs est observable et elle se corrige après traitement [200].

L'électrorétinogramme révèle des prolongations des ondes A photopique et scotopique avec une réduction de leur amplitude. Le traitement fait régresser ces anomalies [236] [237].

L'électroencéphalogramme (EEG) standard montre des anomalies dans 84% des cas. Des anomalies diffuses épisodiques sont les plus fréquentes et sont plus marquées chez les sujets jeunes. Les anomalies épileptiques sont rares. Les hétérozygotes présentent les mêmes anomalies. L'examen EEG par analyse spectrale et carte topographique montre des anomalies diffuses, mais non homogènes, avec une diminution de l'activité alpha, une augmentation des rythmes thêta et delta et une activité de base de bas voltage de la bande alpha [116] [186].

Au moins un de ces éléments est présent chez 80% des patients. Parfois, une activité épileptiforme est rencontrée (6%). Les patients avec troubles psychiatriques et neurologiques ont des atteintes plus sévères que ceux avec une atteinte hépatique seule. L'EEG permet également de documenter l'encéphalopathie hépatique avec ses activités lentes, d'abord frontales puis diffusant postérieurement [202].

Les tentatives de corrélations imagerie-cérébrale et électrophysiologie ne sont pas concluantes. A l'électroneuro-myogramme, une diminution d'amplitude des potentiels sensitifs avec des vitesses de conduction légèrement augmentées a été documentée, mais aucun cas de polyneuropathie clinique n'a été rapporté [116].

6- Anatomopathologie

Au plan macroscopique, il y a une légère dilatation du système ventriculaire secondaire à l'atrophie des noyaux gris. Le noyau lenticulaire est le siège d'une atrophie jaunâtre, le putamen est souvent atteint et de consistance ramollie. Des formations kystiques sont souvent rencontrées dans le putamen, la capsule externe, le lobe frontal, le thalamus, le noyau sous-thalamique, le noyau rouge et le noyau dentelé ainsi que dans la substance blanche hémisphérique et cérébelleuse [28].

Au plan microscopique, une atteinte diffuse de la glie est l'élément le plus marquant, on note une prolifération diffuse d'astrocytes anormaux constituant la glie d'Alzheimer de type II plus marquée au niveau de putamen, du pallidum et du noyau caudé, mais toutes les structures nucléaires du cerveau peuvent en être infiltrées.

A un stade tardif on peut observer une atrophie diffuse, un épaississement de l'endothélium capillaire, une gliose périvasculaire, une dégénérescence spongieuse et une cavitation [79].

Différentes lésions anatomopathologiques qu'on peut observer dans la maladie de Wilson, ont été précisément décrit lors d'une étude [185] à l'autopsie de 8 cas qui avaient la maladie de Wilson et qui avaient présenté des signes hépatiques et neuropsychiatriques et sont décédés à cause de défaillance hépatique.

L'hémitrophie corticale droite a été corrélée avec l'hémiplégie du côté gauche et des crises épileptiques de même côté avec généralisation secondaire, l'atrophie frontale était plus marquée chez les cas ayant une longue durée de la maladie (fig. 25 A; B; C). Il a été noté [142] que les lésions du cortex frontal dans la maladie de Wilson sont connues par l'association des troubles du comportement [7] [214]. La toxicité liée aux dépôts diffus de cuivre existant dans la substance cérébrale grise, est considérée l'élément responsable de l'atrophie généralisée [290].

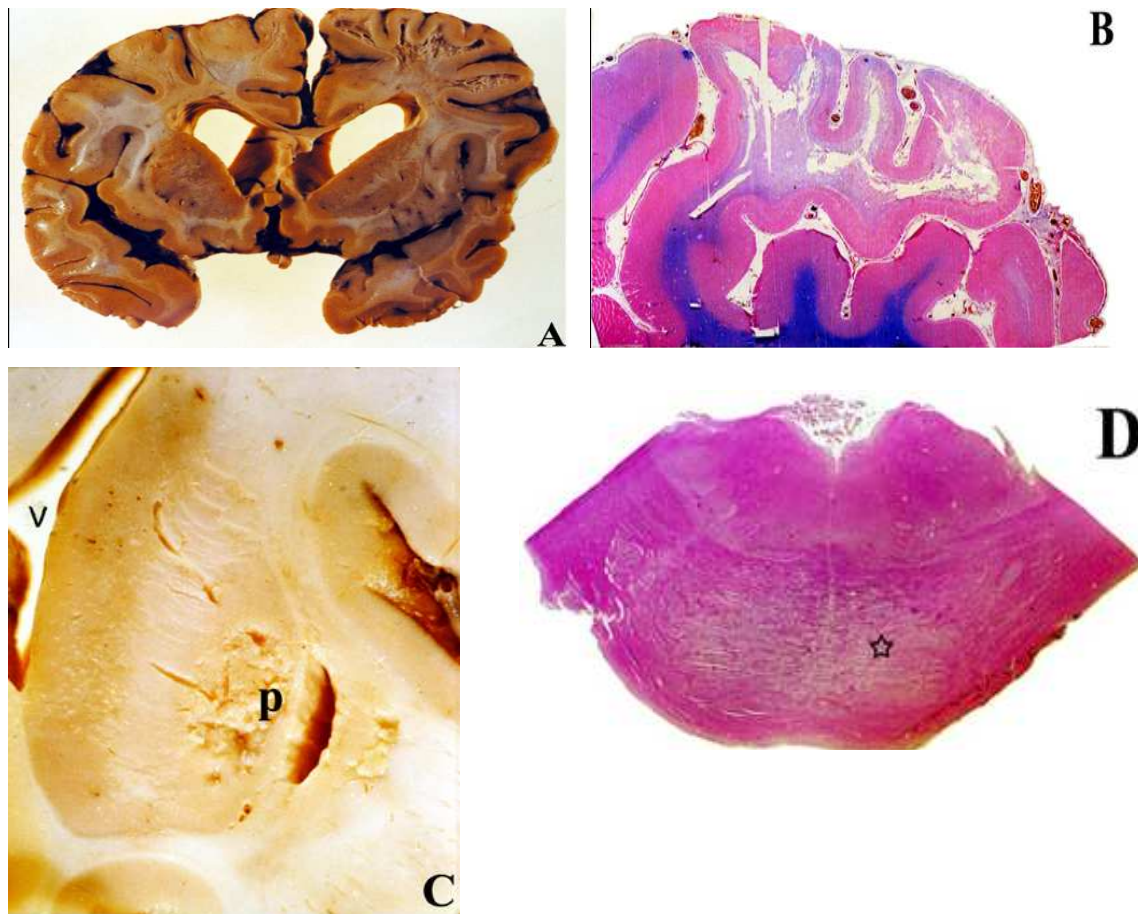


Figure 25 : les anomalies macroscopiques de système nerveux central à l'autopsie dans la maladie de Wilson. (A) coupe coronale de cerveau montrant des lésions cavitaires au niveau de la substance blanche frontale sous corticale d'un coté avec dilatation ventriculaire. (B) préparation entière de cortex frontal du même patient montrant des lésions cavitaires plus accentuées et la démyélinisation de la substance blanche. luxol et fixation au bleu, x 8. (C) Vue macroscopique de ganglions de base montrant le ramollissement du putamen(p), du claustrum et de la capsule externe.(v;ventricule).(D) préparation entière au milieu de Pons montrant myélinolyse centropontique (étoile) avec démyélinisation des fibres transversaux de pontine. Haematoxylin et l'éosine, x 5. [185]

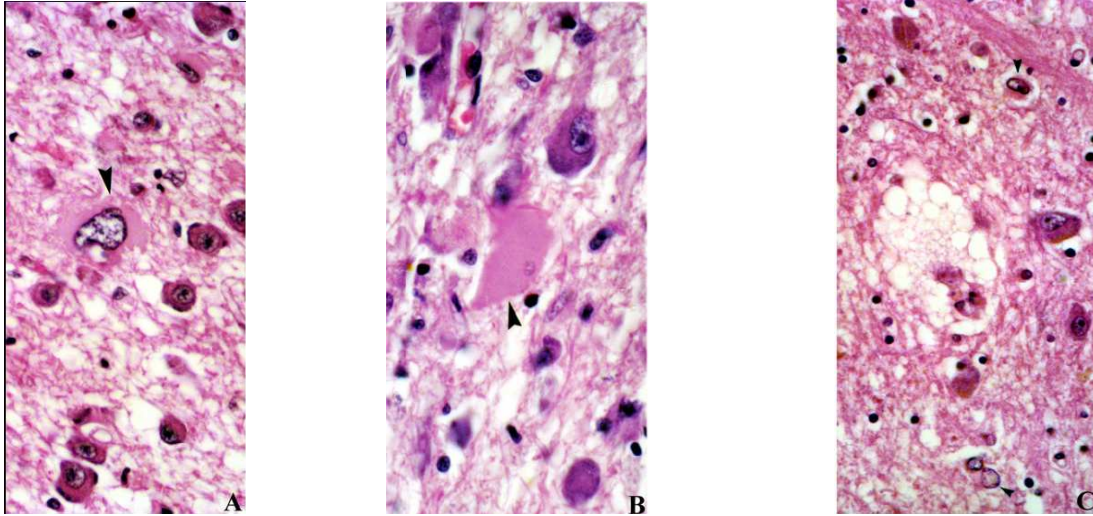


Figure 26 : les anomalies microscopiques de SNC à l'autopsie dans la maladie de wilson. (A) grand noyau pléomorphe et cytoplasme pâle d'astrocyte Alz type I (flèche). Haematoxylin et l'éosine, x320. (B) cellule d'Opalski avec abondant cytoplasme rose pâle et un petit noyau périphériquement placé. Haematoxylin et l'éosine, x320.(C) grandes histiocytes avec cytoplasme vacuolaire entourées par de petites et pâles astrocytes (Alz typell) (flèche).haematoxylin et l'éosine,x240.[185]

Dans une autre étude, la dilatation ventriculaire documentée chez 73% des malades, était l'anomalie la plus commune [292].

La généralisation de la démyélinisation et de tissu spongieux dans la substance blanche du cerveau et de cervelet, sans réaction de gliose ou prolifération mésoenchymateuse, a été observée chez la plupart de cas de cette série, la maladie a été rapportée comme la forme démyélinisante de la maladie de Wilson [193]. Schulman et Barbeau [243], ont rapporté la perte marquée de la substance cérébrale blanche entraînant une exposition prolongée du cerveau à l'anomalie métabolique sous-jacente. En revanche, Finlayson et Superville [109], ont noté une plus grande participation de la substance grise ce qui a attribué à la vulnérabilité plus grande des neurones corticaux aux facteurs toxiques circulants dans le sang chez le Wilsonien et l'acquisition de la dégénérescence hépato-cérébrale. Une autre étude rapporte que la substance cérébrale blanche est beaucoup plus incriminée que la substance grise (fig. 25A.B) [58], la lésion de la substance blanche ne semble pas être liée à la durée de traitement par Pénicillamine, car elle était observée chez des malades n'ayant reçu aucun traitement [185].

En sachant que les anomalies subcliniques de potentiels évoqués visuels qui ont été rapportées et qui ont été principalement décrites comme prolongation de la latence p100 dans presque la moitié des patients [236,237]. Dans les cas où l'étude d'autopsie a trouvé une démyélinisation focale bilatérale des voies visuelles, cette lésion était corrélée avec la réponse prolongée de latence p100, cependant, dans les cas, chez qui p100 a été prolongée, les lésions démyélinisantes n'ont pas été trouvées, cela suggère que les anomalies structurelles peuvent ne pas être toujours perceptibles [185]. La perte neuronale et l'astrocytose dans le noyau caudé ont été observées chez 25% des cas sans avoir présenté la chorée, alors qu'aucune lésion spécifique n'a été vue chez des malades ayant présenté la chorée, cela suggère que les altérations dendritiques et synaptiques avec un désordre biochimique au niveau de

striatum ont pu être responsables de mouvement anormaux. Le substrat pathologique de la chorée peut également être dû à la participation des projections "va et vient" de noyau caudé, ou dû à l'altération cellulaire induite par la toxicité cuprique. Dans une méta-analyse de comportement et de conséquences motrices des lésions focales de ganglions de base, il est avéré que les lésions de noyau caudé sont à l'origine de la chorée, la dystonie, troubles de parole et la dépression [33].

Dans l'étude d'autopsie [185], l'atteinte du noyau lenticulaire n'était pas universelle (50% des cas), et les anomalies histologiques n'étaient pas limitées à ce noyau. Ainsi l'utilisation de terme "dégénérescence hépatolenticulaire" pour désigner la maladie de Wilson peut être trompeuse. Parmi les cas présentant l'atteinte lenticulaire, le déficit neurologique correspondant a été observé chez seulement 70%. Horoupian et al [134], ont rapporté que parmi 11 de leurs patients, 8 ont eu des lésions cavitaires dans le putamen ce qui était probablement lié à une longue durée de la maladie. Une légère et diffuse gliose a été trouvée dans le cortex cérébral, le thalamus, la région sous-thalamique et les ganglions de base sans lésions cavitaires, chez les malades ont eu le début de la maladie suffisamment tôt [86].

L'atteinte de thalamus a été vue chez 50% des patients, se présentant comme hypodensité sur les séquences de TDM. Les lésions thalamiques perturbant les circuits de lobe frontal pourraient contribuer à l'apparition de syndrome frontal.

L'anomalie histologique de noyau sous thalamique a été observée dans 25% des cas, dont seulement certains avaient un hémibalisme. La perte de stimulation sous thalamique de pallidum interne avec la déshinhibition des cibles pallido-thalamiques est considérée responsable d'hémibalisme [33]. Les symptômes parkinsoniens ont été vus dans 62% des cas, le substrat pathologique de cette sémiologie a pu être la participation de ganglions de base et d'autres circuits dopaminergiques. La toxicité cuprique dans la maladie de Wilson avec une diminution 50 fois de la concentration en dopamine du noyau caudé et une diminution 30 fois de celle du

putamen, affecte directement les voies nigrostriatales et pallidostriatales entraînant le parkinsonisme [12,13].

Une myélinolyse centropontique a été vue chez 62% des cas en tant que foyers de démyélinisation irrégulièrement tracés, ceci était plus évident dans le pont ventral et rostral (fig. 25 D). Cette lésion est généralement observée après une correction rapide de l'hyponatremie, l'alcoolisme, la carence nutritionnelle, l'encéphalopathie de Wernick et après une transplantation hépatique [198]. Bien que dans les anciens rapports, la MCP a été considérée indépendante de la maladie de Wilson [219]. La MCP était systématiquement trouvée dans les cas avec une durée de la maladie de plus d'un an, suggérant l'évolution lente de l'atteinte de myéline induite par le désordre du métabolisme. La MCP semble essentielle pour l'apparition des signes cliniques neurologiques, comme les patients ayant purement la forme hépatique de la maladie de Wilson n'avaient pas la MCP, l'atteinte centro-pontique par la participation de noyau raphé et la formation réticulaire, peut contribuer à la détérioration clinique rapide. Kizkin et ses confrères ont rapporté la MCP isolée sans participation de ganglions de base dans un cas de maladie de Wilson. En se basant sur les résultats de la spectro-IRM aux protons (H-MRS), de la diminution de N-acétyl-aspartate (NAA), de choline (cho) et de créatine (Cr), ces auteurs ont suggérés qu'en plus de l'accumulation et la toxicité de cuivre, la myélinolyse a pu être attribuée à la dysfonction hépatique [119].

Il est bien identifié que la présence d'astrocytes (ALZ type II) dans la substance cérébrale blanche est une réflexion de dérangement hépatique dans la maladie du Wilson. D'autre part, la présence de bizarre cellules d'astrocyte (Alz type I) et cellules d'opalski (fig. 26) (spécifique de la maladie de Wilson; grande cellule ovale avec un cytoplasme vacuolaire et un petit noyau excentrique, rarement multinuclé) exprimant la métallothionéine particulièrement au niveau de ganglions de base et de tronc cérébral, semblent être pathognomonique de la dégénérescence hépatocéré-

brale induite par la toxicité cuprique. Les cellules d'Opalski étaient bien évidemment absentes chez les patients ayant une forme hépatique pure de la maladie de Wilson, contrairement à ceux avec la forme neurologique, où les cellules d'Opalski sont présentes dans le cortex frontal, le putamen et le pont [185].

Les lésions histologiques du foie apparaissent précocement dès l'enfance. Les premières anomalies visibles en microscopie optique sont la présence de noyaux hépatocytaires clairs, riche en glycogène et une stéatose macrovésiculaire. A un stade avancé de la maladie, il apparaît une hyperplasie des cellules de Kupffer, des infiltrats inflammatoires et une fibrose portale et périportale [28]. Dans les formes révélées par une insuffisance hépatique aiguë, on observe une nécrose des hépatocytes, des corps de Mallory et parfois une stéatose microvésiculaire, dans la plupart des cas, la fibrose évolue vers une cirrhose micro ou macronodulaire sans que les infiltrats inflammatoires et la nécrose soient très marqués [97].

Il est bien souligné que la coloration histochimique positive de cuivre au niveau de foie renforce le diagnostic de la maladie de Wilson et une réaction négative n'exclut pas le diagnostic [121]. Au début de la maladie la réaction histochimique de cuivre hépatique peut être négative en raison de la distribution inégale de métal [218].

La lithiase urinaire est retrouvée chez 16% des cas ayant la maladie de Wilson, secondaire à l'hypercalciurie ou à l'alcalinisation des urines [202]. Etant donné que le gène de la maladie de Wilson est exprimé dans le tissu rénal, les manifestations rénales pourraient être primaires ou secondaires à la toxicité de cuivre libéré par le foie [75].

Bien que la maladie de Wilson ait été décrite il y a plus d'un siècle et la base pathologique exacte des anomalies biochimiques de cette maladie n'est pas clairement élucidée. La vulnérabilité sélective des zones anatomiques spécifiques semble être rattachée à la prépondérance des astrocytes protoplasmiques et leurs capacités

biosynthétiques de métallothioneine. Le dépôt sélectif de cuivre dans les ganglions de base entraîne l'apparition des symptômes extrapyramidaux très prononcés, suggérant la dysrégulation de système neurotransmetteur induite par l'occurrence de cuivre, influençant en particulier la concentration d'enzyme dopamine β -hydroxylase. L'accumulation du cuivre lié à la protéine peut devenir nocif, certaines réactions oxydatives sont catalysées par le cuivre libre, facilitant le dégagement des radicaux en l'absence d'oxygène. La distribution variable de dopamine dans le striatum peut déterminer si un patient présentera la forme hyperkinétique ou la forme akinétorigide de la maladie de Wilson. L'activation de noradrénaline induite par le cuivre pour synthétiser l'enzyme dopamine β -hydroxylase peut être à l'origine de certains symptômes psychiatriques [210].

Il est également suggéré que la céruloplasmine contrôle l'oxydation de cathécholamines dans le cerveau et son déficit dans certaines régions de cerveau (le striatum, la substance noire, le pallidum), peut mener à la maladie de parkinson et autres atteintes neurodégénératives [112]. Le bas niveau de céruloplasmine est retrouvé dans la maladie de Wilson et l'acéruloplasminémie autosomale récessive avec un déficit de l'activité de ferroxidase dans lesquelles le dépôt anormal de cuivre ou de fer se produit dans le cerveau, entraînant le dysfonctionnement des neurotransmetteurs et la neurodégénérescence. La céruloplasmine ancrée sur la surface de cellule d'astrocyte joue un rôle dans le métabolisme de fer [271], en régulant le flux des cellules et en empêchant la surcharge de fer. Une meilleure compréhension de ce processus pathogénique peut fournir une base phénoménologique pour comprendre d'autres maladies neurodégénératives qui se manifestent par la démence, mouvements anormaux et encéphalopathies métaboliques.

7- Démarche stratégique à suivre

Comment concilier en cohérence les différentes étapes décrites ci-dessus ? Quels sont leurs positionnements et importances respectives dans le diagnostic de la maladie ? La génétique moléculaire a modifié la démarche stratégique du diagnostic notamment en reléguant la ponction-biopsie hépatique à une position moins privilégiée. Plusieurs réflexions font référence à cette stratégie : la première [226] n'inclut pas la génétique, la deuxième [123] et la troisième [301] font état de scores en attribuant des points aux différents éléments cliniques, radiologiques, biologiques et génétiques, le consensus n'existe pas encore.

Un score de diagnostic a été proposé en 2001[123] fondé sur les paramètres suivants :

- Le cuivre urinaire de 24 h;
- Le dosage quantitatif de cuivre hépatique;
- La céruloplasmine;
- La présence de mutation de gène l'ATP7B;
- La présence de l'anneau kayser-fleischer;
- Les symptômes neuropsychiatriques ou résultats d'IRM cérébrale compatibles avec dépôts de cuivre;
- Anémie hémolytique.

Après l'attribution d'un score de 0 à 2 pour chaque paramètre, le score final d'indiquer la probabilité de diagnostic est :

- ≥ 4 . Diagnostic est certain
- 2 - 3. Diagnostic est probable
- 0 - 1. Diagnostic est improbable

Fig.27 :Approche diagnostique de la maladie de Wilson chez un patient atteint de maladie hépatique inexplicée [104].

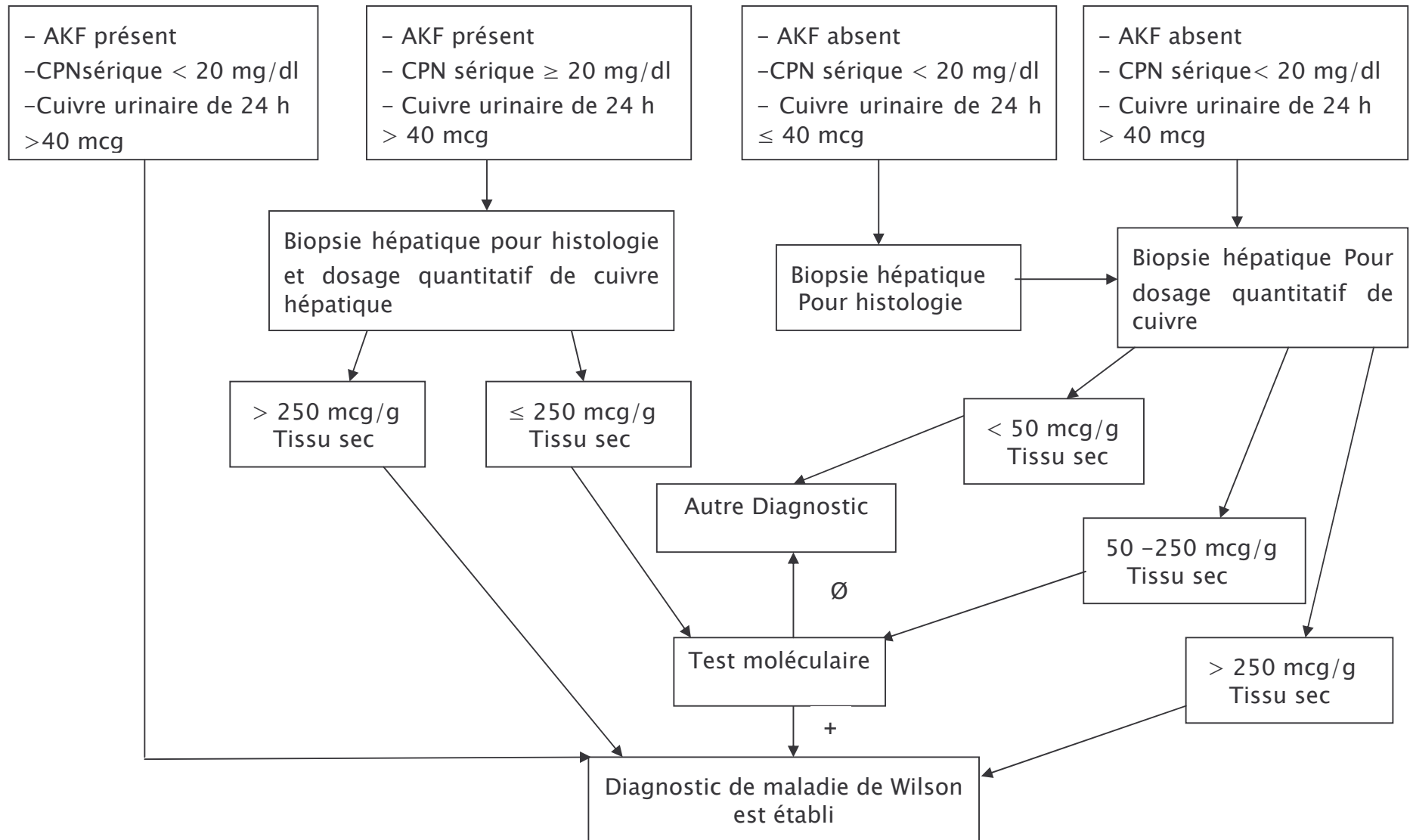
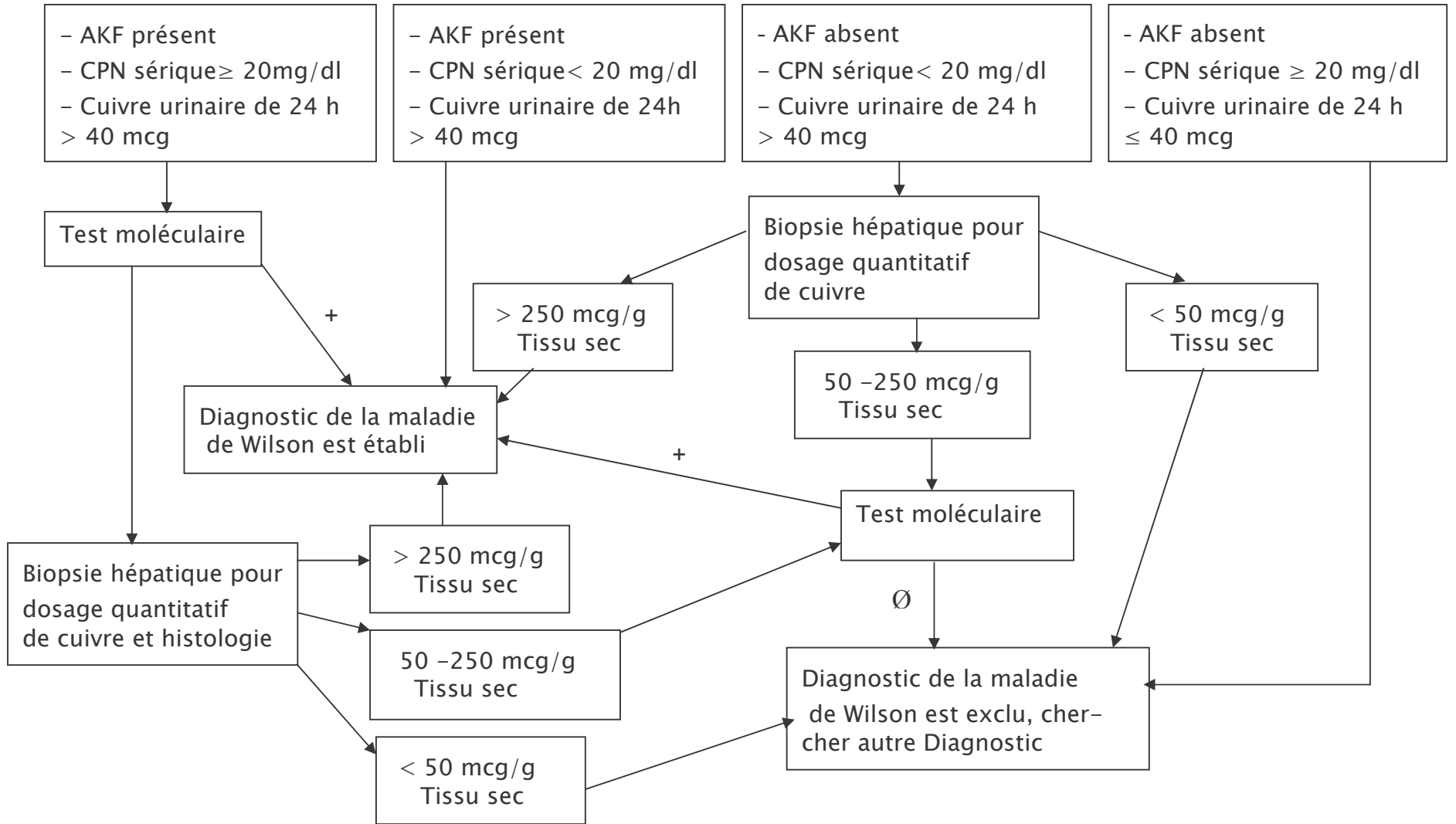


fig. 28 : Approche diagnostique de maladie de Wilson chez un patient ayant un trouble neurologique ou psychiatrique avec ou sans atteinte hépatique [104].



Chez les patients qui présentent une cirrhose, des manifestations neuropsychiatriques et l'anneau de Kayser-Fleischer, le diagnostic de maladie de Wilson est facilement confirmé, mais les patients qui présentent une maladie hépatique inexplicée, posent une difficulté d'établir le diagnostic de même que les enfants qui présentent des manifestations neuropsychiatriques, tout en sachant que dans la maladie de Wilson, généralement, les symptômes neuropsychiatriques se manifestent plus tard que l'atteinte hépatique, le plus souvent vers la troisième décennie de vie. Et c'est parce qu'à l'heure actuelle, le diagnostic génétique est coûteux et n'est pas universellement disponible, une combinaison de résultats cliniques et biochimiques est nécessaire pour établir le diagnostic de maladie de Wilson (fig. 27, 28) [104].

Céruleplasmine sérique < 20 mg/dl ou 0,2 g/l

Cuivre urinaire de 24h > 40µg ou 0,6 µmol/24h

AKF = Anneau de Kayser - Fleischer

CPN = Céruleplasmine

En cas de cirrhose, une fibroscopie à la recherche de signes d'hypertension portale sera effectuée [285].

Chapitre IV : Diagnostic différentiel

Le métabolisme cuprique peut être perturbé dans d'autres pathologies, dans la maladie de Menkès; le déficit fonctionnel en ATP7A lié à l'hétérochromosome X se traduit par une carence en cuivre de l'organisme en raison d'une absence d'exportation du cuivre hors la cellule intestinale, et le dosage de cuivre urinaire et hépatique permet de conclure le diagnostic différentiel des maladies de Menkès et de Wilson.

Le taux de céruloplasmine sérique peut être diminué dans l'insuffisance hépatique aiguë ou d'une cirrhose décompensée de toutes étiologies. L'absence presque complète de la céruloplasmine est rencontrée dans l'hypocéruloplasminémie héréditaire autosomale récessive (taux de céruloplasmine < 1 mg/100 ml chez l'homme et < 23 mg/100 ml chez la femme) et qui peut mimer une maladie de Wilson avec des dyskinésies, des troubles cognitifs et psychiatriques, un diabète, des signaux anormaux dans les noyaux gris et des dépôts de fer dans le foie et le pancréas, l'anomalie chromosomique est en 3q-25 [296].

L'atteinte neurologique dans la maladie de Wilson doit être différencié d'autres pathologies telles que, un tremor familial, dystonie héréditaire, ataxie héréditaire, la maladie de parkinson et ses diagnostics différentiels, la maladie de hungtington, atrophie dentatorubro-pallidum et parkinsonisme juvénile. La présentation neurologique peut aussi mimer une maladie neurodégénérative, une dégénérescence spinocérébelleuse, une sclérose en plaque, une maladie de Niemann-pick C ou D, intoxication au manganèse ou nécrose putaminale [117]. Les manifestations psychiatriques sont souvent confondues avec une schizophrénie ou des troubles du caractère et de la personnalité, une encéphalopathie hépatique. Parfois la présentation peut évoquer une chorée de Huntington ou une maladie de Gilles de la tourette [204].

La forme hépatique est souvent difficile à distinguer d'autres maladies hépatiques qui entraînent des désordres biochimiques, en citant :

- L'hépatite virale chronique
- L'hépatite auto-immune
- L'hépatite médicamenteuse
- L'hépatite alcoolique
- La cholangite sclérosante primitive
- Défécit en α -1 antitrypsine
- Stéatohépatite non alcoolique
- Cirrhose biliaire primitive

L'anneau de kayser-fleischer n'est pas spécifique de la maladie de Wilson, il peut être vu dans les maladies hépatiques cholestatiques entraînant l'accumulation de cuivre, à savoir la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite chronique active et les cholestases chroniques intra-ou extra-hépatiques.

Chapitre IV : le traitement et le pronostic

1- le traitement

Le but de traitement est de réduire et de prévenir les lésions causées par le cuivre en excès en restaurant une homéostasie normale. D'abord, il faut réduire l'apport alimentaire en cuivre. Ensuite, on dispose de traitements médicamenteux qui sont des agents chélateurs du cuivre d'une part et des sels de Zinc d'autre part. Enfin, dans les cas sévères ou résistants, on doit avoir recours à la transplantation hépatique.

Le traitement de la maladie de Wilson a historiquement progressé de l'administration intramusculaire de B.A.L (dimercaprol) à l'administration orale de Pénicillamine, quand le traitement est au départ devenu disponible, il a été d'abord réservé pour les patients symptomatiques, parce qu'il y avait aucune épreuve diagnostique pour identifier la maladie présymptomatique. Simultanément avec les avancées dans la mise à l'essai diagnostique pour la maladie de Wilson une nouvelle a été introduite par la reconnaissance qu'une morbidité et une mortalité importante pourraient être prévenues par le traitement de patients asymptomatiques; le développement d'agent alternatif à la pénicillamine a été poussé par l'incapacité de certains patients pour tolérer ce médicament. Trientine a été développé et présenté spécialement pour les patients qui ont présenté des réactions hostiles à la pénicillamine. Le zinc a été développé séparément, de même que la tétrathiomolybdate qui a été utilisé par les vétérinaires pour l'intoxication au cuivre chez les animaux.

Actuellement le soutien principal de traitement pour la maladie de Wilson reste la thérapie pharmacologique à vie (tableau 5)

En général, l'approche thérapeutique dépend de la clinique de la maladie, la biologie, les lésions histologiques neurologiques ou hépatiques ou si le patient est identifié en stade présymptomatique. Nous croyons que cette distinction contribue

à la détermination du choix de la thérapie et des dosages de médicaments utilisés, bien qu'il n'y ait aucune étude dans laquelle cette approche a été systématiquement explorée.

Le traitement initial recommandé pour les patients symptomatiques est avec les agents chélateurs, bien qu'il y ait quelques rapports montrant que le traitement initial avec le Zinc peut être adéquat pour certains individus.

Le traitement le plus connu dans le monde entier est toujours avec la D-Pénicillamine; pourtant, maintenant il y a une considération importante de trientine pour la thérapie primaire. Il existe des données qui montrent son efficacité à traiter des patients avec atteinte neurologique ou hépatique. Les restrictions précédentes à l'utilisation de trientine étaient ses réserves limitées et l'inquiétude de sa disponibilité continue. La thérapie de combinaison, dans laquelle le Zinc est utilisé en conjonction avec un agent chélateur (temporellement séparés) a une base théorique tant dans le blocage de l'absorption de cuivre que dans l'élimination de son excès. Il existe quelques rapports de l'utilisation simultanée de chélateur et de Zinc comme la thérapie initiale et des futures études sont nécessaires pour déterminer si son efficacité est plus importante que celle de chélateur seul. Les études de l'utilisation de tétrathimolybdate comme une alternative de l'agent chélateur pour le traitement initial de la forme neurologique de la maladie de Wilson, suggèrent que ce médicament peut être utile.

L'échec de se plier à la thérapie de toute une vie provoque des symptômes périodiques et une insuffisance hépatique, cette dernière fait exiger la transplantation hépatique en urgence. La surveillance thérapeutique inclut le contrôle de la compliance aussi bien que le potentiel des effets indésirables incités de traitements.

Tableau 5 : le traitement pharmacologique de la maladie de Wilson [104].

Médica- ment	Mode d'action	Détérioration neurologique	Effets indésirables	commentaires
D- Pénici- llamine	Chélateur géné- ral induit la cuprurie	10%-20% Durant la phase initiale de traitement	-fièvre, rash, réaction"Lupus-like", Anémie, Leucopénie, Thrombocytopénie, Syndrome néphrotique, protéinurie, Hépatotoxicité, Lésions dégénératives cutanées, Elastose perforans serpingosa, Rétinite.	- Réduire la dose pour la chirurgie pour promouvoir la guérison de la plaie et pendant la grossesse. -Dose maximale 20mg/kg/j réduire de 25% quand cliniquement stable
Trientine	Chélateur géné- ral induit la cu- prurie	10%- 15 durant la phase initiale de traitement	- Gastrite - Anémie aplasique - Anémie sidéroblastique.	-Réduire la dose pour la chirurgie pour promouvoir la guérison de la plaie et pendant la grossesse. -Dose maximale 20mg/kg/j réduire de 25% cliniquement stable.
Zinc	Induit la synth- èse de métallo- thonéine. Blo- que l'absorption intestinale de cuivre	Peut se produire pendant la phase initiale de traitement	-gastrite, pancréatite biochimique. - accumulation de zinc -Possibles changements immunitaires.	Aucune réduction de dosage pour la chirurgie ou la grossesse. Dose ordinaire chez l'adulte 50mg/j de zinc élémentaire en 3 prises/j dose mi- nimale chez l'adulte 50mg de Zn élé- mentaire en 2 prises/j
Tétra- thiomo- lybdate	Chélateur blo- que l'absorption de cuivre	De rare cas de détérioration neurologique durant le trai- tement initial.	- Anémie, neutropénie - Hépatotoxicité	Expérimental aux Etats-Unis et au ca- nada.

1-1 Diététique

Le rôle de la diététique est très controversé. En pratique, un régime alimentaire pauvre en cuivre ne peut être mis en place, tant celui-ci est présent dans de nombreux aliments.

Les spécialistes recommandent un régime contenant moins de 1 mg de cuivre chez l'adulte et moins de 0,5 mg chez l'enfant en début de traitement. Les aliments particulièrement riches en cuivre sont le chocolat noir, les fruits secs, les champignons, et surtout les coquillages, les crustacés et les abats [45].

Il est important, surtout les six premiers mois de traitement; lors de la phase de mobilisation du cuivre; d'éviter ces aliments, après les recommandations sont moins strictes (1 à 1,5 mg de cuivre/jour). Pour certains auteurs, il est recommandé de ne pas faire plus d'un repas par semaine avec coquillages, crustacés ou abats.

Il faudrait aussi en théorie se renseigner sur la teneur en cuivre de l'eau du domicile et s'assurer de l'absence de canalisation en cuivre. Il est conseillé d'éviter les systèmes domestiques adoucissants l'eau car ils l'enrichissent en cuivre. Mais le régime à lui seul n'est pas efficace [122].

Enfin la vitamine E, dont le taux est bas dans la maladie de Wilson, devrait peut être associée aux chélateurs usuels. Son usage est parfois rapporté dans la littérature, sans études bien conduites [226].

1-2 la D- Pénicillamine

La D-Pénicillamine, la molécule qui a révolutionné la vie des malades, a été présentée comme le premier agent oral pour traiter la maladie de Wilson, elle a été identifiée par Walshe en 1956 [284], comme un dérivé sulfhydrylé doublement substitué avec les groupes de méthyl, le dimercaprol (ou BAL) a un groupe sulfhydrylé libre qui fonctionne comme la moitié d'un chélateur de cuivre, la pénicillamine est actuellement synthétisée à ce titre.

Mécanisme d'action

La D-Pénicillamine est rapidement absorbée de tractus gastro-intestinal par un mécanisme inhabituel : la bisulfure se lie à la membrane d'entérocyte suivi d'une pinocytose. Si la D-Pénicillamine est pris avec un repas, son absorption est diminuée de 50%, la biodisponibilité est estimée à 40% – 70%. Une fois absorbée, 80% de D-Pénicillamine circule attachée aux protéines de plasma. Elle est métabolisée dans le foie et ses métabolites sont excrétés, plus que 80% d'excrétion se fait par les reins. La demi vie de D-Pénicillamine est d'ordre de 7 heures.

La D-Pénicillamine est un agent chélateur de cuivre, l'effet important dans la maladie de Wilson doit promouvoir l'excrétion urinaire de cuivre. Elle agit par chélation réductrice en incitant la formation de métalothionine hépatique [240] et des complexes stables non toxiques secrétés dans les urines. Elle interfère aussi avec la liaison inter-collagène [249] et elle a quelques actions immunosuppressant.

Mode d'administration et posologie

Les comprimés sont dosés à 300mg (TROLOVOLR 30cp sec. 300mg). Le médicament doit être pris une demi-heure avant les repas ou deux heures après car l'alimentation diminue son absorption.

Pour diminuer la survenue d'effets indésirables graves, son introduction doit être progressive, la posologie sera adaptée ensuite à la tolérance individuelle et au rapport efficacité/ effet indésirable.

Au départ la dose moyenne quotidienne chez l'adulte est de 1200 à 1800 mg/J en 3 ou 4 prises. Puis une fois la maladie est stabilisée, la dose peut être réduite afin de trouver une dose d'entretien la plus faible pour maintenir un bilan cuprique négatif. D'autres préconisent des doses croissantes pour améliorer la tolérance de la D-Pénicillamine, en commençant par 250-500 mg/J la première semaine, puis en augmentant de 250 mg tous les 4-7 jours à un maximum de 1000-1500 mg/j en 2 à 4 prises . La dose d'entretien est d'habitude 750-1000 mg/j en

deux prises. Simultanément un suivi biologique hebdomadaire doit être effectué par NFS, VS, CRP, bilan rénal; protéinurie, tests hépatiques. La dose chez l'enfant est de 20 mg/kg/j arrivée à 250 mg en 2 ou 3 prises.

+ Une supplémentation en pyridoxine 25–50 mg est conseillée pour diminuer l'effet carenciel de la pénicillamine qui peut s'associer à des crises épileptiques.

+ Chez la femme enceinte des doses de 0,75 g/j de D-Pénicillamine ont été proposées.

Les effets secondaires

Dans une série récente, l'aggravation neurologique s'est produite avec tous les traitements utilisés pour la maladie de Wilson. Chez 10% des cas, elle résulte de la mobilisation et de la redistribution des stocks de cuivre et peut nécessiter la baisse des doses [141]. Par ailleurs la D-Pénicillamine est source de nombreux effets secondaires qui imposent son arrêt dans 20 à 30% des cas [184].

Ces principaux effets indésirables sont :

Précoces :

- réactions d'hypersensibilité avec urticaire, rash, lymphadénopathies, leucopénie, céphalées peuvent se produire pendant 1–3 premières semaines (souvent transitoires et bien réversibles sous antihistaminiques ou corticothérapie).
- Anorexie, nausées, diminution du goût.
- Aplasie médullaire avec thrombopénie et leucopénie.

Tardifs

- Glomérulopathie extra-membraneuse se manifestant par un syndrome néphrotique ou une protéinurie isolée (constamment réversibles à l'arrêt de traitement).
- Réactions auto-immunes (plus rarement) : lupus érythémateux disséminé, dermatopolymyosite, myasthénie, purpura thrombopénique, syndrome de grougerot-sjogren.

- Elastopathie après plusieurs années de traitement [166]. la D-Pénicillamine a une action métabolique directe sur la polymérisation des fibres élastiques et collagènes, cela entraîne donc des lésions cutanées; type de lichen plan lésion pemphigoïde et des lésions de la muqueuse type d'aphtose, stomatite [44] [299].

L'efficacité du traitement à la D-Pénicillamine est jugée par l'amélioration de la symptomatologie [34] [44] [197] qui survient typiquement pendant 2 à 6 premiers mois de traitement chez 70% des cas, 60% pour les formes hépatiques et 80% des formes neurologiques; l'anneau de Kayser-Fleischer s'efface tout d'abord au niveau de ses bords latéraux pour disparaître souvent complètement. La réponse biologique est évaluée par la cuprurie qui doit s'élever à plus de 10 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ mais habituellement elle varie entre 3 et 8 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$, l'estimation de cuivre libre (non lié à la céruloplasmine) doit également montrer une forte diminution, la normalisation de ce taux se fait avec un efficace traitement. Dans les cas avec la non adhérence au traitement, le cuivre libre est élevé ($> 15\text{ mg/dl}$ ou $> 150\text{ mg/l}$) tandis qu'avec un excès de traitement, la valeur est très basse $< 5\text{ mg/dl}$ ou $< 50\text{ mg/l}$.

Ce dérivé sulfhydrilé est contre-indiqué en cas de grossesse (car risque de malformations vasculaires) et d'allaitement, de neutropénies hématuriques ou protéiniques, d'altérations hématologiques importantes, d'allergies aux pénicillines ou aux céphalosporines (risque d'allergie croisée), d'intolérance connue aux thiols (pénicillamine, pyritinol, thiopronine), de lupus érythémateux, de myasthénie ou de dermatoses sévères [34] [44] [197].

1-3 La trientine ou TETA ou triéthylène-tétramine dihydrochlorate ou 2,2,2 - tetramine.

Il s'agit d'un chélateur de cuivre présenté en 1969 par Walsche pour les cas d'intolérance à la D-pénicillamine.

La trientine a une structure semblable à une polyamine et différente de celle de la pénicillamine, le cuivre est chélaté en formant un complexe stable avec les quatre azotes constitués dans un anneau planaire.

La trientine est pauvrement absorbée par le tractus gastro-intestinal et la partie qui est absorbée, sera métabolisée et inactivée [282,283]. Elle chélate le cuivre dans l'intestin et diminue son absorption intestinale, elle entre en compétition avec le cuivre lié à l'albumine et comme la pénicillamine, le TETA favorise l'excrétion de cuivre par les reins, il est excrété au niveau urinaire lié aux métaux chélatés: cuivre, zinc, fer [152].

La trientine et la D-pénicillamine peuvent mobiliser différentes quantités de cuivre tissulaire [233].

L'instauration de trientine se fait progressivement de 750 à 1500 mg/j divisée en 2 ou 3 prises à distance des repas avec une dose d'entretien de 750 à 1500mg/j [283].

Chez les enfants, la dose à base de poids n'est pas établie mais généralement la dose utilisée est de 20 mg/kg/j sans dépasser 250 mg/j donnée en 2 ou 3 doses. La trientine devrait être administrée 1 heure avant ou 2 heures après les repas. Les tablettes de trientine ne sont pas stables pendant les périodes prolongées à hautes températures ambiantes. La molécule est distribuée par la pharmacie centrale des hôpitaux (Trientine 150 mg; 300 mg gélule); elle est obtenue par autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU).

La trientine a été montrée comme une efficace thérapie initiale même au début d'atteinte hépatique décompensée [231] [232], mais la trientine semble montrer une plus faible efficacité que la D-pénicillamine, cela est jugé également par la cuprurie de 24 h qui devrait être de 200-500 µg/24 h (3-8 µmol/j) pendant le traitement d'entretien [188]. En outre le taux de cuivre libre (non lié à la céruloplasmine) peut se normaliser avec une dose efficace de trientine.

A l'introduction du traitement, on peut aussi observer une aggravation du tableau neurologique, mais a priori de façon moins fréquente qu'avec la D-pénicillamine.

Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été rapportée.

Des cas d'anémie sidérolitique ont été signalés lors de surdosage en raison de son action chélatrice de fer.

Une pancytopénie était rarement annoncée; des réactions "lupus like" ont été signalées.

1-4 le Zinc

Mécanisme d'action

Le zinc a été utilisé pour la première fois dans la maladie de Wilson par Schouwink aux Pays-Bas au début de 1960 [139] [140]. L'utilisation des sels de zinc est une approche thérapeutique différente; celui-ci n'est pas un chélateur son mécanisme d'action est différent de celui de la pénicillamine et de la trientine : le zinc interfère avec l'absorption de cuivre à partir de tractus gastro-intestinal. Il incite la synthèse de métallothionéine intestinale, une protéine riche en cystéine qui est un chélateur endogène de métaux. La métallothionéine a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc et cette liaison préférentielle de cuivre se fait au niveau de l'entérocyte en inhibant le passage de cuivre dans la circulation portale une fois le cuivre est lié, il est éliminé dans l'excrétion fécale [61].

De plus au niveau hépatique, le zinc provoque la synthèse de métallothionéine hépatique qui fixe le cuivre, empêche son passage dans la circulation sanguine et diminue aussi le pool de cuivre toxique et mobilisable [38] [72][242].

Mode d'administration et posologie

La molécule existe sous trois formes : sulfate (GALZIN[®]) gluconate (RUBZINC[®]) et acétate (WILZIN[®]) [59].

Sa posologie chez le grand enfant et l'adulte est de 150 mg/j (soit 45 mg d'élément zinc/j) divisée en 2 ou 3 prises à prendre une heure avant les repas ou 2 heures après, la prise de zinc avec l'alimentation interfère avec son absorption [212]. Pour les enfants ayant un poids corporel < 50 kg, la dose est de 75 mg/j divisée en 3 prises par jour [51] et la dose n'est pas bien définie pour les enfants moins de 5 ans.

Actuellement, l'acétate de Zinc est la forme la plus utilisée WILZINR (150 mg/j chez l'adulte) cette forme dispose d'une AMM depuis peu (mais était utilisée depuis longtemps dans le cadre d'ATU) [50].

Les effets secondaires

Ils sont mineurs :

- Une irritation gastrique avec nausées et épigastralgies en début de traitement (la tolérance gastro-intestinale serait meilleure avec l'acétate).
- Des aggravations de tableau clinique hépatique et neurologique sont décrites mais de façon moins fréquente [140].
- Une pancréatite biologique est possible avec augmentation d'amylasémie et de lipasémie [299].
- Des céphalées [92].

L'efficacité de traitement avec le zinc est jugée par l'amélioration clinique et biochimique et en mesurant l'excrétion urinaire de cuivre qui devrait être moins de 75 mg (1,2 μ mol) par 24 heures avec une stable dose thérapeutique. En outre, la normalisation du cuivre libre calculé semble un élément plus significatif. La compliance au traitement peut être utilement évaluée par la zincurie qui devra atteindre 30 μ mol/ 24 h [76].

Bien que le zinc soit actuellement réservé pour le traitement d'entretien, il a été utilisé comme traitement de première intention, généralement pour les patients

asymptomatiques ou présymptomatiques. Il semble être aussi efficace que la pénicillamine mais beaucoup mieux toléré [76] [104].

Le traitement de combinaison avec trientine-zinc ou pénicillamine-zinc dans lequel le chélateur et le zinc sont donnés aux intervalles largement espacés pendant le jour a été recommandé; mais n'est pas encore annoncé dans une série rigoureusement conçue [104].

1-5 le Tétrathiomolybdate

Le TM est un très fort agent chélateur de cuivre qui fonctionne par deux mécanismes : la molécule forme dans l'intestin un complexe ternaire avec le cuivre et les protéines bloquant ainsi l'absorption du cuivre (si administré avec les repas). Dans le sang, elle forme un complexe avec le cuivre et l'albumine, neutralisant la toxicité de cuivre (si pris entre les repas) [104] [208].

Le TM est administré à raison de 6 prises orales par jour : 3 fois pendant les repas et 3 fois à distance.

Cette molécule reste une thérapie expérimentale dans les états unis et elle n'est pas commercialement disponible. Des données récentes indiquent son utilité par ce qu'il ne provoque pas de détérioration neurologique, [53] [49] et évite les aggravations précoces signalées avec tous les autres traitements [299].

Les effets hostiles potentiels incluent l'insuffisance médullaire [148], l'hépatotoxicité [183] et la mobilisation excessive de cuivre entraînant le dysfonctionnement neurologique. La TM a aussi un effet antiangiogénique en raison de son important effet de décuivrage [169] [209].

1-6 Antioxydants

Les Antioxydants, surtout la vitamine E, peuvent avoir un rôle comme traitement adjuvant [277] [199]. L'amélioration symptomatique quand la vitamine E a été ajoutée au traitement était de temps à autre annoncée mais aucune étude rigou-

reuse n'a été accomplie, une étude suggère qu'il n'y a aucune corrélation entre déficit d'antioxydant et les symptômes cliniques [207][250][252].

1-7 Le traitement dans des situations spécifiques

1- 7-1 Patients asymptomatiques

Le traitement avec un agent chélateur comme D-pénicillamine [259] [278] ou avec le zinc est efficace dans la prévention des symptômes de la maladie ou de sa progression [60]. Le zinc semble préférable pour les enfants présymptomatiques moins de 3 ans.

1- 7-2 traitement d'entretien

Après un traitement initial adéquat avec un chélateur le traitement d'entretien doit être poursuivi indéfiniment à une dose adaptée individuellement en fonction des données cliniques et biologiques; abaisser les doses de chélateur ou passer au zinc qui a des avantages : il est plus sélectif que la pénicillamine ou la trientine pour le décuivrage et il est associé à peu d'effets secondaires. Il n'existe pas d'études adéquate concernant la synchronisation de ce changement dans le traitement des adultes avec l'atteinte hépatique de la maladie de Wilson, les données qui sont disponibles sont seulement limitées aux enfants [19] [286].

1-7-3 Cirrhose décompensée

Les patients qui présentent une cirrhose hépatique décompensée (hypoalbuminémie, coagulopathie, ascite) sont traités avec un chélateur, D-Pénicillamine [90][232] ou trientine [20] plus le zinc les deux types de traitement doivent être temporellement dispersés au long du jour en quatre prises avec d'habitude 5-6 heures entre l'administration des médicaments pour éviter que le chélateur attache le zinc et annule aussi potentiellement l'effet de n'importe quelle modalité. Le régime typique est le zinc (50 mg élémentaire ou 25 mg élémentaire chez l'enfant) pris comme première et troisième dose et la trientine (500 mg ou 10 mg/kg chez l'enfant) pris comme deuxième et quatrième dose. Un régime intensif d'induction est

fondamental, le rater exige la transplantation hépatique pour certains patients. Pour ceux qui y répondent bien, on peut passer à la dose pleine de zinc ou de trientine (ou de D-pénicillamine) comme monothérapie après 3-6 mois.

Cette stratégie de traitement reste d'investigation en dépit de quelques données de soutien [20] [90] [232].

1-7-4 Insuffisance hépatique aiguë

Les patients présentant l'insuffisance hépatique aiguë en raison de la maladie de Wilson exigent la transplantation hépatique [251]. Pour aider à déterminer quels patients ne survivront pas sans transplantation hépatique, Nazer et al ont développé un score de pronostic dont les paramètres incluent la bilirubinémie, taux d'aminotransferase-Aspartate et prolongation de temps de prothrombine, les patients ayant un score de 7 ou plus n'ont pas survécu dans leur série de patients avec maladie de Wilson [203]. Les systèmes de notation ont été récemment conçus pour les enfants [90] et les adultes [215] avec l'insuffisance hépatique aiguë Wilsonienne. Jusqu'à ce que la greffe soit effectuée, la plasmaphérèse, l'hémodilution [145] [223] et la transfusion d'échange ou la dialyse [150] peuvent protéger les reins de dommage tubulaire par le cuivre [224] [234]. L'épuration hépatique ou la dialyse d'albumine a été indiquée pour stabiliser des patients avec l'insuffisance hépatique aiguë due à la maladie de Wilson mais n'a pas éliminé le besoin pour la transplantation hépatique [23] [154] [254].

1-7-5 Pendant la grossesse

Chez les femmes enceintes, le traitement doit être maintenu au cours de la grossesse pour toutes les patientes ayant la maladie de Wilson. L'interruption de traitement pendant la grossesse s'est ensuivie de l'insuffisance hépatique aiguë [248]. L'expérience indique jusqu'au présent que les agents chélateurs (tant pénicillamine que trientine) [88] [195] [282] et les sels de zinc [55][161] ont été associés aux résultats satisfaisants pour la mère et le fœtus [103] [258] [281], l'occurrence de

quelques anomalies congénitales a été notée rarement dans la progéniture de patients traités. Pendant la grossesse, les doses de sels de zinc sont maintenues sans changement, pourtant, les doses d'agent chélateur devraient être réduites au minimum nécessaire, surtout pour le dernier trimestre pour promouvoir mieux la guérison de plaies si la césarienne est exécutée. Une telle réduction de dose pourrait être de l'ordre de 25% - 50% de la dose pré-grossesse; les patientes devraient être contrôlées souvent pendant la grossesse [130] [205].

Les femmes prenant de D-pénicillamine ne devraient pas allaiter parce que la molécule est excrétée dans le lait et pourrait faire du mal au bébé. Il est peu connu de la sécurité de trientine et de zinc dans le lait maternel [37].

1-7-6 la transplantation hépatique

La transplantation permet de traiter la maladie hépatique et de normaliser définitivement le métabolisme du cuivre en remplaçant un foie malade et porteur de l'anomalie génétique par un organe au fonctionnement normal et génétiquement sain [97].

La première opération réussie dans ce cadre fut réalisée en 1969 [29].

La transplantation hépatique est la seule option efficace pour ceux ayant la maladie de Wilson et qui présentent une hépatite fulminante constamment mortelle, et pour tous les patients ayant une cirrhose décompensée qui ne s'améliore pas après 2 à 3 mois de traitement bien conduit [47]. La transplantation corrige les défauts du métabolisme hépatique de la maladie de Wilson et peut servir pour lancer la normalisation de métabolisme de cuivre extra hépatique [126]. La survivance d'un an suite à la transplantation varie de 79% - 87% et ceux qui survivent cette période continuent à survivre à long terme [101]. Bien que la majorité des patients subissant la greffe de foie pour la maladie de Wilson ait reçu des organes de donateur cadavérique, le transplant de donateur vivant peut être exécuté quand celui-ci est un membre de la famille et hétérozygote pour la maladie de Wilson [21] [264].

La transplantation hépatique a également été proposée dans les formes neurologiques sévères ou aiguës qui échappent à tous les traitements médicaux [244]. Sur 16 patients transplantés pour l'aggravation neurologique, l'évolution a été spectaculaire pour 3 d'entre eux avec disparition des symptômes neurologiques, 12 patients se sont améliorés de façon importante et un patient est resté handicapé. Trois patients sont décédés : deux de complications vasculaires, alors que leurs symptômes neurologiques s'étaient nettement améliorés, et un de complications infectieuses [27] [260].

Guarino et al, en 2000 [128] ont publié le cas d'un patient de 44 ans amélioré rapidement sur le plan neurologique après la transplantation hépatique ; à dix-huit mois les anomalies d'IRM ont disparu, deux ans après les tests des fonctions cognitives sont améliorés. L'article conclut que 80 % des cas observés ont été améliorés par la transplantation hépatique.

la transplantation n'est pas recommandée comme un premier traitement pour la forme neurologique de la maladie de Wilson par ce que l'atteinte hépatique est stabilisée par la thérapie médicale chez la plupart des malades et les résultats avec la transplantation de foie ne sont pas toujours favorables [101][102][127] [247]. En outre, les patients ayant la forme neurologique ou psychiatrique de la maladie de Wilson peuvent avoir de plus pauvres résultats et aussi des difficultés avec l'adhérence aux régimes médicaux après la transplantation de foie [182] [300].

1-8 traitement symptomatique

1- 8-1 traitement des formes hépatiques

- **Plasmaphérèse et système MARS**

Il s'agit des supports hépatiques avec différents systèmes de dialyse à l'albumine. (Le système MARS : molecular Adsorbents recycling system est le plus utilisé). Cette technique est utile dans les hépatites fulminantes pour éliminer les toxines et améliorer l'encéphalopathie.

Chez le Wilsonien ce système a un intérêt plus particulier en permettant une élimination importante du cuivre libre sérique. Cela pourrait enrayer la survenue d'une anémie hémolytique liée à la libération massive de cuivre [150].

- Traitement préventif des complications hémorragiques de l'hypertension portale : bêtabloquants (propranolol). Le traitement endoscopique est envisagé en cas de complication.
- Régime hyposodé et diurétique en cas d'œdème ou ascite.
- Vaccination prophylactique contre le virus de l'hépatite A et l'hépatite B.

1-8-2 traitement des formes neurologiques

- **Traitement de la dystonie**

Les anticholinergiques peuvent aider à lutter contre le syndrome parkinsonien et notamment avoir une efficacité sur l'hypersalivation.

Injection de toxine botulique améliore la qualité de vie en limitant les rétractions tendineuses et peut permettre d'éviter une chirurgie lourde. Elle a une action antalgique sur les dystonies et hypertonies douloureuses. Ces injections doivent être répétées tout 3-6 mois en fonction de l'efficacité clinique; ce traitement doit être associé à une prise en charge par un kinésithérapeute.

La ténotomie peut avoir sa place dans les grandes dystonies fixées.

Le traitement de tremblement par un bêtabloquant.

Traitement antiépileptique en cas d'épilepsie symptomatique.

Traitement de syndrome dépressif par les antidépresseurs tricycliques.

Les neuroleptiques doivent absolument être évités pour ne pas aggraver le syndrome extrapyramidal. Le lithium semble un traitement intéressant et reste théoriquement indiqué compte tenu de la rareté des symptômes extrapyramidaux et des perturbations de la fonction hépatique chez les patients au stade de cirrhose, puisqu'il n'est pas métabolisé au niveau du foie [42].

La rééducation motrice adaptée.

L'orthophonie pour réduire la dysarthrie, les troubles de la déglutition, les troubles attentionnels l'ergothérapie pour aménager la vie quotidienne.

1-8-3 traitement Adjuvant

Différents traitements peuvent être associés :

- La pyridoxine 25 mg/j en prévenant l'épilepsie induite par D-penicillamine.
- Le sulfate de potassium qui diminuerait l'absorption de cuivre.
- La vitamine C qui préviendrait la survenue d'effets secondaires sous D-penicillamine.
- La vitamine E comme Anti-oxydant

Ces traitements sont mentionnés dans la littérature, sans études bien conduites.

1-9 La surveillance

1-9-1 Initiation du traitement

a- Patients symptomatiques

Les patients symptomatiques doivent être traités le plus rapidement possible. Une fois le diagnostic établi, se succèdent alors deux phases dans le traitement : le traitement d'attaque (phase de détoxification) et le traitement d'entretien. La phase initiale de détoxification plus ou moins longue, se termine une fois les objectifs suivants atteints :

- Cuprurie d'environ 0.5 mg/ 24 h
- Concentration en cuivre libre sérique < 2 µmol/l
- Stabilité clinique et biologique depuis au moins 6 mois.

On passe alors au traitement d'entretien. Certains auteurs considèrent que la prise en charge des patients symptomatiques recevant un traitement d'entretien est similaire à celle des patients au stade présymptomatique.

b- Patients pré-symptomatiques

Dans les formes présymptomatiques, le traitement doit aussi être mis en route précocement. En effet l'affection a un caractère extrêmement pénétrant. Les sujets

atteints sont amenés à devenir symptomatiques, Il faut donc les traiter préventivement pour éviter l'apparition de lésions hépatiques ou neurologiques irréversibles [220]. Ce traitement devra être poursuivi à vie [132] [135].

Si les patients sont traités avant l'apparition des symptômes, auraient la chance de ne pas subir la maladie.

Une fois le traitement est instauré, il est donc extrêmement important de contrôler son efficacité, son observance et sa tolérance.

1-9-2 Surveillance de l'efficacité de traitement

On juge l'efficacité du traitement par l'amélioration de la symptomatologie. Celle-ci est en général lente, débutant en moyenne après 3 à 6 mois de traitement.

La fréquence des consultations est adaptée à l'évolution clinique. De manière générale; la fréquence de l'examen clinique est :

Tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement.

Tous les 3 mois la première année.

Tous les 6 mois lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints.

Une consultation aura également lieu à chaque changement de dose.

L'examen physique devrait chercher les signes hépatiques; neurologiques. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente pour suivre l'évolution de l'anneau de Kayser-Fleischer sera répété tous les ans. La surveillance devrait aussi inclure l'interrogatoire pour chercher les symptômes psychiatriques surtout la dépression.

Un suivi paraclinique est nécessaire pour s'assurer de l'efficacité de traitement [299], le bilan comprend :

- Bilan hépatique
- Taux de prothrombine et facteur V
- Numération formule sanguine et plaquettes.

Si ces paramètres biologiques ont été perturbés avant le traitement, ils doivent s'améliorer.

- Cuprurie des 24 heures (pour les patients sous D-Pénicillamine ou Trientine chez qui on doit observer une augmentation de l'excrétion urinaire du cuivre). La cuprurie des 24 heures peut initialement atteindre des chiffres très élevés; multipliées par 8 ou 10 chez les patients sous D-Pénicillamine, un peu moins sous Trientine. En revanche, chez les patients sous Zinc en monothérapie (sans chélateur associé) la cuprurie doit en théorie rester inférieure à 125 µg/24 h.
- Cuivre libre sérique pour les patients sous Zinc (estimé d'après la cuprémie totale et la céruloplasmine : cuivre total -0.3 (céruloplasmine) qui doit montrer une forte diminution ; valeur cible Cu libre sérique <250µg/L [61] [66].
- IRM cérébrale devrait se réaliser à un an du début de traitement et à répéter en fonction de l'évolution clinique.
- Echographie abdominale tous les six mois: surveillance de l'hépatopathie chronique et de l'hypertension portale en cas de cirrhose ou en cas de forme neurologique (atteinte hépatique systématiquement associée), pour détecter précocement une tumeur maligne de foie, l'échographie est couplée au dosage de l'α- foetoprotéine pour le dépistage de carcinome hépatocellulaire.
- Fibroscopie oesogastrique : initialement et en cas d'aggravation de l'hypertension portale [299].

1-9-3 Surveillance de la compliance au traitement

Le principal risque des formes traitées est la non compliance au traitement. L'absence de compliance expose le malade, dans les 3 ans qui suivent, à des rechutes brutales et souvent gravissimes [299]. La réponse au traitement dans ces cas est souvent très médiocre. La réapparition ou l'aggravation de signes se fait le plus souvent sur le mode hépatique (insuffisance hépatocellulaire ou hépatite fulminante) aboutissant au décès en moins de deux ans [61].

Elles peuvent également survenir chez des patients ayant été traitées pour une forme asymptomatique.

Certains éléments doivent faire suspecter une mauvaise observance :

- La survenue d'une détérioration neurologique après une phase initiale d'amélioration.
- Une élévation des transaminases, premier signe biologique en général.
- L'élévation du cuivre libre sérique.

Pour les patients sous Zinc :

- L'élévation de la cuprurie.
- La zincémie $< 1250 \mu\text{g/L}$ et la zincurie $< 2 \text{ mg/24 h}$.

9-4 Surveillance de la tolérance du traitement

Un suivi clinique et biologique régulier est aussi primordial pour dépister précocement des signes d'intolérance au traitement. Il faut rechercher la survenue d'effets secondaires précoces (cutanés, réactions d'hypersensibilité, digestifs, hématologiques) et tardifs (au-delà du sixième mois) : affections auto-immunes et affections du tissu élastique. Au niveau biologique il faut surveiller :

- Numération formule sanguine et plaquettes ;
- VS, CRP, électrophorèse des protéines, urée, créatinine ;
- Amylasémie, lipasémie, cholestérol total et HDL pour les patients sous Zinc ;
- Protéinurie de 24 heures pour les patients sous D-Pénicillamine ;
- Anticorps anti-nucléaires pour les patients sous D-Pénicillamine ou Trientine.

Au départ il est recommandé de surveiller ces paramètres une fois par mois la première année. Si tout se passe bien on peut progressivement espacer la surveillance à une fois tous les trois mois puis tous les six mois. Il reste recommandé même en traitement d'entretien de suivre les patients au moins deux fois/an [266].

Enfin, il est souhaitable de contrôler les paramètres ferriques : le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et la ferritine en raison de l'interaction entre métabolisme du fer et du cuivre. Il n'est pas rare que l'on constate une surcharge hépatique en fer associée chez les patients atteints de la maladie de Wilson [278].

2- le pronostic

Le pronostic de la maladie de Wilson repose avant tout sur la sévérité de l'atteinte hépatique sous-jacente. Il apparaît d'autant meilleur que l'atteinte neurologique et hépatique est peu prononcée, l'idéal étant d'affirmer le diagnostic à son stade présymptomatique. La précocité du diagnostic représente donc un élément capital du pronostic de la maladie de Wilson.

L'évolution spontanée en l'absence de traitement est toujours fatale, aucun facteur prédictif n'est identifié à l'heure actuelle. L'évolution sous traitement des formes symptomatiques est favorable dans la majorité des cas, et variable d'un individu à l'autre [213] [220].

L'amélioration clinique est en général lente, débutant après 3 à 6 mois de traitement chez 70% des patients. Des régressions parfois spectaculaires d'une symptomatologie prononcée peuvent être observées, comme des évolutions rapidement fatales, nullement influencées par les traitements. Le tremblement, l'hypertonie des membres, l'akinésie, les épisodes psychotiques répondent souvent mieux au traitement que les dystonies axiales, la dysarthrie et les troubles du comportement [163]. La guérison neurologique peut être totale, mais souvent les patients conservent une monotonie de la voix, un sourire dystonique et une hyperémotivité. Les anomalies de signal en IRM diminuent sous le traitement [227]. L'anneau de Kayser-Fleischer s'efface tout d'abord au niveau de ses bords latéraux pour disparaître le plus souvent complètement. Les patients présentant une cirrhose peuvent développer une hypertension portale avec un hypersplénisme se manifestant par leucopénie et/ou une thrombopénie et des varices oesophagiennes comportant un risque souvent important de saignement. L'hépatite fulminante, dont l'évolution est fatale nécessite une transplantation hépatique en urgence.

Quatrième partie:

1- Discussion et commentaires sur la série

L'analyse des résultats de cette étude concerne les données cliniques, biologiques et celles de l'imagerie (tableau 6). Nous étudierons également les options thérapeutiques disponibles pour stabiliser la maladie et éviter les dommages liés au cuivre sous réserve d'une bonne observance thérapeutique.

Notre étude a intéressé cinq malades; trois garçons et deux filles, dont l'âge moyen est de 16 ans avec des extrêmes allant de 10 ans à 18 ans, en effet la maladie de Wilson est une affection de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune, la majorité des cas débutant entre 5 et 35 ans en moyenne vers 17 ans [81] [95] [189].

En sachant que le diagnostic de la maladie de Wilson doit être suspecté en neurologie devant tout syndrome extrapyramidal avant l'âge de 50 ans. Il n'y a pas de prédominance de sexe [95] [129] comme l'atteste les résultats de notre série.

La notion de consanguinité du premier degré, fréquente dans notre pays, suggère fortement le rôle favorisant de la consanguinité dans la maladie de Wilson qui est une affection autosomique récessive [78] comme on le note dans trois cas de la série (cas 1, 2,3. les parents sont cousins germains), néanmoins les formes non familiales ont été décrites dans plusieurs travaux [24] [35] [40] [87]. L'interrogatoire faisait dégager certains antécédents, à savoir un épisode d'ictère pendant le jeune âge chez deux malades et deux patients ayant deux soeurs décédées suite à la maladie de Wilson. L'existence d'un antécédent de la maladie de Wilson dans la fratrie ou d'une consanguinité parentale est un bon élément d'orientation diagnostique.

Le dépistage familial révèle le plus souvent de cas asymptomatiques chez qui une thérapie adaptée permet parfois même d'échapper à cette maladie.

Tableau 6: paramètres étudiés chez les 5 patients atteints de la maladie de Wilson

Cas N°	Age	Sexe	Antécédents	Délai entre début de la symptomatologie et la consultation	Syndrome neurologique	Examen ophtalmologique
1	18 ans	F	Consanguinité parentale de 1 ^{er} degré Episode d'ictère	1 an	Apraxie, atteinte de IX (glossopharygien), irritation pyramidale	AKF
2	10 ans	M	Consanguinité parentale de 1 ^{er} degré 2 sœurs décédées suite à la maladie de Wilson	3 mois	Sd extra- pyramidal, trouble de coordination, dystonie des extrémités	AKF
3	17 ans	M	Consanguinité parentale de 1 ^{er} degré	9 mois	Sd pyramidale Sd extrapyramidale	AKF
4	17 ans	F	Episode d'ictère à l'âge de 5 ans Deux sœurs décédées suite à la maladie de Wilson	3 mois	Sd extra pyramidale akinéto-rigide	AKF
5	18 ans	M	Pas d'ATCDS	1 an	Mouvements dystoniques irritation pyramidale	-

Une avancée dans ce domaine a été rapportée par une équipe japonaise qui recommande le dépistage dès l'âge de trois ans par un anticorps spécifique de l'holocéroléoplasmine [303].

Le délai moyen du diagnostic de la maladie dans notre série était de 7.8 mois comparé à celui de 2.45 ans dans la série de Bono.w et al [36] et 8 ans dans la série de Walsche et Yealland [289]. Il est très important que le diagnostic soit fait précocement, afin de pouvoir traiter le plus tôt possible [279].

L'atteinte neurologique de la maladie de Wilson existe chez environ 40–50% des patients, elle s'installe de façon insidieuse et s'aggrave progressivement. Plus rarement, l'évolution est marquée par des phases d'amélioration transitoires.

Les signes neurologiques de la maladie sont inauguraux chez 76% des patients [58] 71.4% dans la série de Bono w et al [39] 80% dans notre série.

Les manifestations neurologiques sont motrices et témoignent de l'atteinte des noyaux gris centraux et du tronc cérébral. Les manifestations les plus fréquentes sont le tremblement (80%), la dysarthrie (56%) de nature dystonique extrapyramidale, associée à une hypersalivation et un aspect de grimace sardonique. Le tableau neurologique peut comporter aussi un syndrome parkinsonien (45% à 55%) qui associe un syndrome dystonique et un syndrome akinéto-rigide [30] [117], le syndrome pseudobulbaire (20%) avec fausses routes et labilité émotionnelle, les troubles de la marche (30%), les troubles de tonus (40%) et l'apraxie prendront des aspects particuliers en fonction de la forme clinique réalisée [30] [117].

Tableau 7 : répartition des signes neurologiques

Signes neurologiques	Nombre de patients
Dysarthrie	4
Trouble de la marche	4
Syndrome extrapyramidal	3
Dysphagie	3
Dystonie	2
Hypertonie	2
Trouble de coordination	1
Torticolis spasmodique	1
Myoclonies	1
Apraxie	1

Dans notre série, les signes neurologiques étaient présents dans tous les cas, en citant les symptômes par ordre de prédominance (tableau 7) ; trouble de la marche survenu chez 80% des patients, une marche spastique avec des mouvements dystoniques a été observée chez 40% des patients, La dysphagie et le trouble de déglutition existaient chez 60% des patients, chez un d'entre eux; la dysphagie s'est associée à une abolition de réflexe nauséux due à l'atteinte du nerf glosso-pharyngien.

Le syndrome extrapyramidal présentait dans 60% des cas, occasionnant une dysarthrie avec une voix monocorde, trouble de langage avec élocution difficile et manque de mots, dans un cas; l'examen clinique a trouvé un syndrome extrapyramidal akinétorigide.

L'hypertonie a été observée chez 40% des patients, elle est de type pyramidale généralisée occasionnant une marche spastique, soit de type extrapyramidale avec phénomène de la roue dentée.

Les mouvements dystoniques ont été observés dans 40% cas, sont plus marqués aux extrémités (mains et pieds).

D'autres signes ont été notés chez les malades de la série; un syndrome pyramidal fait de trépidations épileptoïdes bilatérales dans un cas, un trouble de la coordination d'origine cérébelleuse dans un cas et des mouvements anormaux à type de myoclonies et de torticolis spasmodique chez un malade. Ces résultats sont identiques à ce qui est rapporté dans la littérature [16] [30].

Les troubles psychiatriques sont probablement sous-estimés, ils sont inauguraux dans 14 à 20% des cas, 19% des cas dans la série de Bonow et al. Il peut s'agir de troubles de la personnalité ou du comportement ; labilité émotionnelle, impulsivité, agressivité, désinhibition, de troubles de l'humeur sont fréquents, surtout sur le mode dépressif [16] [30] [123] [266]. L'amélioration de l'état psychiatrique peut survenir avec la réduction de l'excès de cuivre mais la prescription de psychotropes et une thérapie qui peut s'avérer nécessaire [114]. Dans un cas de la série, on a mentionné une euphorie, un trouble de comportement et un désintérêt de l'activité scolaire.

Bien qu'il faille penser à la maladie de Wilson chez tout adolescent ayant un trouble du comportement, des échecs scolaires ou une psychose et à faire rechercher minutieusement une dystonie, un tremblement et une hypersialorrhée. Les troubles psychiatriques sont plus rencontrés dans les formes neurologiques qu'hépatiques.

D'autres signes ont été observés au cours de notre étude (tableau 8). L'expression de la maladie de Wilson chez l'enfant est essentiellement hépatique [158]. L'atteinte hépatique symptomatique ou non est constante dans la maladie de Wilson et le mode de révélation est variable en fonction du stade évolutif.

Tableau 8: répartition des manifestations cliniques extra-neurologiques

Manifestation clinique	Nombre de cas	Pourcentage
Manifestation ophtalmologique	4	80%
Manifestation hépatique	4	80%
Manifestation hématologique	4	80%
Manifestation endocrinienne	3	60%

Une étude rétrospective de huit observations de la maladie de Wilson colligées entre Janvier 1992 et Décembre 1997 au service de pédiatrie 3 de l'hôpital d'enfant de Casablanca, a montré que la majorité des patients présentaient un tableau de cirrhose hépatique [235], cela également était le cas de trois des quatre patients tunisiens rapporté par Mahfoudh et ses collaborateurs [175]. Dans la série de Walshe et Yealland, 40% des malades avaient une dysfonction hépatique [289], dans celle de Bono.w et al, l'atteinte hépatique qu'elle soit symptomatique ou non, existait dans 85.7% des cas. Dans notre série l'atteinte hépatique était présente chez 80% des malades, cela s'explique par le fait que les dépôts hépatiques en cuivre précèdent ceux du système nerveux central. La cirrhose du foie est souvent présente, seulement elle sera difficile à diagnostiquer du fait que les tests hépatiques seront normaux [245].

Cliniquement, on a constaté une splénomégalie dans 60% des cas sans épisode d'hémorragie digestive haute. L'échographie abdominale a objectivé un aspect en faveur d'hypertension portale chez 60% des malades. La fibroscopie digestive haute a mis en évidence de cordons variqueux stade II au 1/3 inférieur de l'œsophage dans 40% des cas, chez qui un traitement à base de Bêtabloquant a été administré pour prévenir la progression et la rupture des varices œsophagiennes.

Une élévation des transaminases (ALAT =3.5N, ASAT= 2N) a été noté dans un cas (cas 2), l'élévation des transaminases est habituellement inférieure à 10 fois les valeurs normales, contrairement à ce qui est observé dans les autres formes d'hépatite fulminante, virale ou médicamenteuse en particulier [31].

Les manifestations ophtalmologiques sont dominées par la présence de l'anneau cornéen de Kayser Fleischer, qui est rare avant l'âge de sept ans [147], il reflète la surcharge en cuivre de la membrane de descemet, visible à la lampe à fente, coloré en vert, brun ou doré. Sa mise en évidence nécessite le recours à un ophtalmologiste expérimenté. Il est quasi constant en cas d'atteinte neuropsychiatrique. Il a été décrite en de hors de la maladie, dans des cas exceptionnels de cholestase très prolongée. Dans notre série, l'atteinte oculaire est notée dans 80% des cas sous forme d'anneau de Kayser Fleischer bilatéral.

Willeit et Kiechel [294] ont rapporté le cas d'un patient ayant des manifestations neurologiques sans l'anneau de KF, Demirkan et al [82] ont également rapporté une observation de patients ayant des manifestations neurologiques sans l'anneau de KF ; ce qui a été le cas chez l'un de nos patients, la formation ou non de l'anneau de KF est influencé par le phénotype de la mutation génétique, notamment la mutation H 1070 Q [265] [267].

Les manifestations hématologiques consistent en une anémie hémolytique à test de Coombs négatif [136], son mécanisme est assimilé aux grandes hémolyses observées chez les cirrhotiques, dont le caractère est à la fois corpusculaire et extra corpusculaire, tantôt cette anémie est liée aux anomalies du métabolisme du cuivre [144]. L'anémie hémolytique est notée dans un cas de nos malades. La thrombopénie est retrouvée dans 3 cas, ces patients ont présenté également un hypersplénisme et les signes d'hypertension portale comme l'atteste les données de la littérature ; la thrombopénie peut être due à l'hypersplénisme ou représenter un symptôme de la maladie de Wilson [91] [164] [261].

En effet, la survenue d'une anémie hémolytique aiguë associée ou non à une thrombopénie et à des signes d'insuffisance hépatocellulaire voire une acidose tubulaire, doit faire évoquer, en l'absence de diagnostic évident, la possibilité d'une maladie de Wilson [172].

Les manifestations endocriniennes décrites au cours de la maladie de Wilson sont une aménorrhée, des avortements à répétition, une hypoparathyroïdie et une intolérance au glucose. Notre étude a noté une aménorrhée primaire dans 2 cas et un cas de gynécomastie.

En ce qui concerne les manifestations rénales dont la physiopathologie a pour principe la perte rénale d'acides aminés et autres avec défaut d'acidification rénale, représentent (4%) dans la série de Bono et al [39], 3% dans une série Japonaise [75]. l'atteinte rénale se manifestait par une hématurie dans un cas de maladie de Wilson avec syndrome d'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire, rapporté dans une étude clinique réalisée au CHU Ibn Rochd. Notre étude n'a trouvé pas d'atteinte rénale chez les malades de la série.

Les anomalies cardiaques sont le plus souvent électrocardiographiques, présentés chez près d'un tiers des malades, probablement liée à une cardiomyopathie sous-jacente. Les troubles du rythme sont rares, mais peuvent être sévères allant jusqu'à la fibrillation ventriculaire. Les malades de notre série n'ont pas présentés d'anomalie cardiaque clinique et électrocardiographique de même que les malades ne présentaient pas de contre indication aux bêtabloquants autant qu'un traitement préventif primaire de varices œsophagiennes.

Les manifestations osteoarticulaire [75] [123], cutanées [68] qui peuvent se voir au cours de la maladie de Wilson, ne sont pas objectivées chez les malades de notre série.

cas	Biologie				IRM	TDM	Echographie Abdominale
	Cup	CPN	CUu	autres			
1	0.28 mg/l	<0.07 g/l	-	PLQ=85.103/mm3 TP = 63% Bilan rénal = normal	Aspect en hypersignal en T2 intéressant les thalamus, les Noyaux lenticulaires, d'une façon symétrique et bilatérale	-	- Foie dysmorphique, - Hypotrophie du lobe gauche
2	0.32 mg/l	<0.10 g/l	-	PLQ=78.103/mm3 TP = 84% ALAT = 3.5N ASAT = 2N Hb = 12.8g/dl Bilan rénal = normal	-	-hypodensité des deux putamens et discrète calcification des deux pallidum (lésion bilatérale des noyaux lenticulaires) - atrophie cortico-sous corticale	- Foie hétérogène - Aspect en faveur d'hypertension portale.
3	0.30 mg/l	<0.10 g/l	1327 µg/24H	-Hb = 10.3g/dl - bilan hépatique = normal - Bilan rénal =	Aspect hypersignal en T1 et hypersignal en T2 intéressant les 2 putamens, des 2 locus niger, des 2 faisceaux pyramidaux au niveau capsulaire aussi bien au niveau du mésencéphale et du Pons, respectant les noyaux rouges, cette atteinte est bilatérale et symétrique. ¹³⁴	-	- Foie dysmorphique hétérogène contours irréguliers - Aspect en faveur d'hypertension portale - Ascite de faible abondance

				normal			
4	abaissé	abaissé	élevé	Hb = 9.6g/dl bilan hépatique = normal Bilan rénal = normal	En T2, présence d'un hypersignal bilatéral et symétrique intéressant les noyaux gris centraux, intéresse également le mésencéphale et le tegmentum, respectant les noyaux rouges. Présence d'une lésion arrondie centimétrique cortico-sous corticale pariétale droite en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2	-	- Foie hétérogène - Aspect en faveur d'hypertension portale - Epanchement intra-péritoréal de faible abondance.
5	0.50 mg/l	0.14 g/l	-	-	Un hypersignal en flair des bras postérieurs des deux capsules et des pédoncules cérébraux	-	-

Tableau 9 : paramètres biologiques et radiologiques

L'exploration biologique du métabolisme cuprique se fait par le dosage de la céruloplasmine, du cuivre sérique, du cuivre urinaire sur des urines de 24 heures et du cuivre hépatique après une biopsie.

Le taux de la céruloplasmine est effondré chez environ 80% des patients. Dans 10 à 15% des cas, son taux sera intermédiaire cependant, chez 5 à 10% des patients, ce taux peut approcher la normale [137]. Par ailleurs, jusqu'à 20% des porteurs hétérozygotes ont un taux bas de céruloplasmine malgré le fait qu'ils ne développeront pas la maladie de Wilson [118]. Le taux de céruloplasmine dans notre série était effondré dans tous les cas avec un taux moyen inférieur à 0,10 g/l et des extrêmes allant de 0.07g/l à 0.14g/l pour une valeur de référence de 0,22 à 0,61g/l. Le taux de la céruloplasmine est également effondré dans deux autres maladies génétiques du métabolisme de cuivre : la maladie de Menkes et l'acéruloplasminémie congénitale [98].

Le taux de céruléoplasmine peut donc constituer un facteur de suspicion de la maladie de Wilson et un taux inférieur à 20 mg/dl est très en faveur du diagnostic.

Le cuivre total est diminué et corrélé au taux de céruloplasmine, en revanche le cuivre libre sérique est augmenté mais ce taux peut être bas, normal ou élevé chez les malades et ne permet pas de différencier les patients hétérozygotes des homozygotes [206]. Le taux du cuivre sérique est diminuée dans tous les cas de notre série avec un taux moyen à 0.35mg/l pour une valeur normale de 0.73–2mg/l, cette diminution est en corrélation avec la diminution de la céruloplasmine comme la démontre les données de la littérature et des études précédentes [16] [39].

Chez les patients symptomatiques, le taux du cuivre urinaire est systématiquement élevé (>100 µg/24 h) [268, 269], une autre situation peut présenter une élévation du cuivre urinaire c'est la cholestase hépatique. Un taux de cuivre urinaire < 50 µg/24 h chez un patient symptomatique et en absence d'insuffisance rénale,

exclut pratiquement le diagnostic de la maladie de Wilson [16]. La cuprurie de 24 h a été dosée dans deux cas de nos malades et était très élevée vers 1300 µg/24 h, pour une valeur normale inférieure à 50 µg/24 h.

Cette triade biologique caractéristique de la maladie de Wilson permet de poser le diagnostic et de démarrer le traitement. Cependant, lorsque les résultats des dosages sont douteux, on aura le recours à la mesure du cuivre sur un fragment de biopsie hépatique qui n'a pas été faite chez les malades de notre série. A l'exception d'une pathologie hépatique obstructive, le taux de cuivre hépatique déterminé par biopsie hépatique permet de poser le diagnostic de la maladie de Wilson. En général, chez les sujets symptomatiques ou asymptomatiques, le taux du cuivre dans le foie est $> 250 \mu\text{g/g}$ du tissu sec.

Dans la maladie de Menkès, le taux du cuivre hépatique est normal et dans l'acéruplasminémie congénitale, il y a une surcharge du foie en fer. Ainsi la biopsie hépatique permet un diagnostic différentiel avec les autres maladies génétiques du métabolisme du cuivre [98] [261] et permet également de diagnostiquer une cirrhose hépatique.

La tomodensitométrie cérébrale et mieux, l'imagerie par résonance magnétique a un apport important pour l'estimation de la sévérité de l'atteinte du système nerveux central. Les lésions les plus fréquentes sont représentées par des hyposignaux en T_1 et des hypersignaux en T_2 et FLAIR, le plus souvent ces lésions sont multiples, symétriques et elles touchent les noyaux lenticulaires, le thalamus, les noyaux gris centraux, la substance blanche et le noyau caudé. Tous les malades de notre série ont pu bénéficier d'une imagerie cérébrale dont les résultats montrant des lésions focales représentées sur les séquences pondérées d'IRM par des hyposignaux en T_1 et des hypersignaux en T_2 et Flair, ces lésions ont été décrit dans la lit-

térature [22] [125] [133] [191] et paraissent être corrélées aux manifestations neurologiques présentées par les malades.

Lorsqu'elle n'est pas traitée, l'évolution de la maladie de Wilson est toujours fatale. Le traitement repose sur les chélateurs du cuivre, les sels de Zinc et la transplantation hépatique [30].

Les patients de notre série ont reçu un traitement pharmacologique de la maladie avec un régime diététique pauvre en cuivre. Parmi les cinq observations, 3 patients ont reçu en premier intention de la D-Pénicillamine à des doses augmentées progressivement. Au départ, on a entamé par une dose moyenne quotidienne de 250 mg/j, puis augmenter lentement sur quelques semaines les doses jusqu'à 1500mg/j en deux prises. Après une certaine durée de traitement, la D-Pénicillamine a été arrêté dans deux cas en raison de sa non disponibilité, substituée par le sulfate de Zinc 150 mg/j. Les deux autres patients de la série, ont reçu en premier intention le sulfate de Zinc 150 mg/j (Zinaskin).

Sous traitement, on note une efficacité satisfaisante dans 80% des cas (76% dans la série de Bono et al) en cas de nette amélioration par la régression de certains troubles neurologiques ou lorsque l'état clinique reste stationnaire avec stabilisation des signes (tableau 10). L'évolution n'a pas été favorable dans un cas, chez qui on a constaté une détérioration neurologique et l'aggravation de tableau préexistant fait de dystonie empêchant l'autonomie et la posture, ce qui nous a poussé à prescrire un myorelaxant (Baclofène), mais sans trouver l'intérêt.

Deux séries de cas rapportées dans la littérature [279] montrent qu'un traitement avec D-Pénicillamine permet d'obtenir une durée de survie, chez les patients atteints, voisine de celle de la population générale. Sous D-Pénicillamine, la majorité des patients se voit améliorée d'abord biologiquement par une diminution de la cuprémie, puis cliniquement 3 à 6 mois après le début de traitement.

Tableau 10 : récapitulatif de la série

Observations	sex e	Age au diagnostic	Présentation clinique	Traitement		Evolution
				1°	2°	
1	F	18 ans	neurologique	D-P	-	- Bonne efficacité et tolérance au traitement. - Amélioration neurologique avec la persistance de l'AKF
2	M	10 ans	neurologique	D-P	Sulfate de Zn	- Bonne efficacité et tolérance au traitement. - Etat clinique stationnaire.
3	M	17 ans	Neuro- psychiatrique	D-P	Sulfate de Zn	- Bonne efficacité et tolérance au traitement. - Régression de certains signes neuropsychiatriques
4	F	17 ans	neurologique	Sulfate de Zn	-	- Bonne efficacité et tolérance au traitement. - Amélioration clinique
5	M	18 ans	neurologique	Sulfate de Zn	-	- La non efficacité de traitement - Mauvaise observance - Evolution clinique défavorable

Zn : Zinc

D-P : D-Pénicillamine

Des séries de cas rétrospectives montrent que chez des malades ayant de troubles neurologiques, la D- Pénicillamine entraîne une régression partielle de ces troubles en 3 à 6 mois [221], en revanche les troubles liés à une cirrhose régressent peu. Cependant, une étude [96] a montré que dans les insuffisances hépatiques sans encéphalopathie, le recours à la transplantation pouvait être évité, grâce à une introduction précoce de D-Pénicillamine.

Il est certain que la D-Pénicillamine est le médicament le plus efficace dans la maladie de Wilson pour produire une balance cuprique négative. De part son ancienneté et sa large utilisation, la D-Pénicillamine reste le traitement de référence. Cependant, elle est responsable d'ensemble d'effets secondaires, ce qu'on redoute le plus, est l'aggravation du tableau neurologique dans les premières semaines du traitement [56] [57] [272]. Le mécanisme impliqué serait une mobilisation trop rapide du cuivre hépatique vers le plasma et sa redistribution préférentielle vers le cerveau [44]. Dans notre étude, nous n'avons enregistré aucun effet secondaire sous la D- Pénicillamine et il y avait souvent une interruption de ce médicament puisqu'il n'est pas commercialisé au Maroc.

En 1977, Hoogenrad a commencé à employer le Zinc pour traiter les patients Wilsoniens. Une étude a été publiée en 1987, incluait 27 patients et montrait une efficacité satisfaisante du Zinc sans signe d'intolérance majeure [140]. Plus tard d'autres équipes ont obtenu des résultats similaires [38].

Une seule publication décrit un essai non randomisé et non contrôlé dans lequel le Zinc a été comparé à la D-Pénicillamine dans le traitement de la maladie de Wilson [76]. Les résultats enregistrés dans les deux groupes n'ont pas été statistiquement différents; l'efficacité des deux traitement était similaire (survie identique chez les patients traités initialement par le Zinc ou la D-Pénicillamine) avec une meilleure tolérance du traitement par le Zinc [77].

L'acétate de Zinc a été approuvé aux Etats-Unis par la FDA en 1997 comme traitement de la maladie de Wilson [46]. Il est vite devenue aux Etats-Unis le traitement de choix en thérapie d'entretien (patients pour les quels les concentrations en cuivre sont en dessous du seuil Toxique). Mais le Zinc n'est pas approuvé au niveau international [14] même s'il a aussi fait ses preuves en Europe [138]. Car il agit en compétition négative avec le cuivre et influence lentement et faiblement la balance cuprique. Il induit aussi la transcription et la synthèse d'apothionéine au niveau des cellules intestinales et d'autres tissus, dont le foie [38].

Georges Brewer aux Etats-Unis est l'auteur de la plupart des travaux de recherche sur l'utilisation du Zinc dans la maladie de Wilson. Il utilisa le sel d'acétate plutôt que le sulfate en raison de sa meilleure tolérance. Il fit ainsi plusieurs études testant le Zinc dans plusieurs circonstances [54] [52].

- Le Zinc a d'abord été testé en **traitement d'entretien** par Brewer et al [54], Les symptômes cliniques ont été stabilisés voire améliorés. Chez aucun patient, Il n'a été montré une réaccumulation de cuivre en comparant les concentrations intra-hépatiques de cuivre avant et après le traitement. La cuprurie des 24 heures et le cuivre libre reflétaient aussi un bon contrôle de la balance cuprique.

- Chez **les patients présymptomatiques** [52], une étude encore réalisée par Brewer, a montré une bonne efficacité du Zinc. Une étude clinique de 13 patients présymptomatiques traités avec le Zinc et suivis pendant une période de 3 à 9 ans, aucun n'a développé de symptôme de la maladie de Wilson; les paramètres biologiques reflétaient une bonne efficacité du traitement et aucune manifestation toxique liée au Zinc n'a été observée. Au terme de cette étude le Zinc apparaît donc très intéressant au vue de sa bonne efficacité, sans effet secondaire versus D-Penicillamine dans le traitement des patients présymptomatiques [299].

- Le principal inconvénient du Zinc est sa lenteur d'action. En effet, sous le Zinc, il faut une à 3 semaines pour qu'il induit la synthèse de métallothionéine et 4 à

6 mois pour contrôler la balance cuprique et obtenir un niveau de cuivre libre non toxique. Le Zinc n'est donc pas adapté dans les formes aiguës, où l'emploi d'un chélateur est plus approprié.

Ainsi l'**association trientine/Zinc** a été testée [20], la trientine produisant une balance cuprique négative pendant que le Zinc induit la synthèse de métallothio-
neine hépatique. Neuf patients présentant une décompensation hépatique sévère ont été traités par cette association pendant au moins 4 mois, puis par le Zinc seul comme traitement d'entretien [286]. Tous ces patients ont retrouvé une fonction hépatique correcte sous ce traitement.

Ces auteurs considèrent donc que l'association Trientine/ Zinc est une bonne option en traitement initial des formes hépatiques décompensées, aboutissant au même résultat que la D-Pénicillamine avec moins d'effets secondaires.

En revanche ces mêmes auteurs ont montré que cette association n'est pas utile en traitement d'entretien [59], car elle est sans effet significatif sur la balance cuprique. De surcroît, cette association complique l'observance avec la nécessité de respecter scrupuleusement un intervalle entre la prise des deux traitements pour que leurs effets ne s'annulent pas.

- Le Zinc a montré son intérêt **chez les enfants** pour son efficacité et sa non toxicité [50] [51] même s'il est important de s'assurer de l'absence de carence en cuivre [71]. en effet le cuivre est nécessaire pour une croissance et un développement normaux. Ainsi un surdosage en Zinc entraîne une carence en cuivre et peut occasionner des retards mentaux et des troubles de la croissance. C'est pourquoi il est recommandé de maintenir une cuprurie légèrement supérieure à la normale (50 µg/24 h) [176].

Même si le Zinc a pris une place de choix dans le traitement de la maladie de Wilson, il a un délai d'action trop lent chez les patients pour qui l'intoxication est aiguë. D'autre part, la D-Pénicillamine est responsable d'aggravation du tableau neurologi-

que dans les premières semaines de traitement dans 30 à 50% des cas selon les études [16] [39] [97]. D'où l'idée de développer la tétrathiomolybdate (le TIMA) pour les patients présentant un tableau neurologique ou psychiatrique.

Le TIMA est utilisé aux Etats-Unis en IND (investigation new Drug).

Une étude a été réalisée [49] [53] où le TIMA a été donné en 6 prises 3 fois par jour au cours des repas et 3 fois hors les repas pendant 8 semaines. Pendant cette période, une surveillance étroite de l'examen neurologique et de la parole était réalisée. Le zinc était donné soit dès le début soit au bout de 6 semaines. Au bout de 6 semaines, le TIMA était arrêté alors que le Zinc était poursuivi en traitement d'entretien. Les résultats ont été excellents. Sur 56 patients, seulement 2 ont développé une aggravation mineure, des signes neurologiques. L'amélioration clinique était évidente après 5 à 6 mois de traitement et se confirmait après 18 mois de traitement. Le TIMA s'est donc révélé être un traitement idéal dans les formes neurologiques permettant un contrôle rapide du cuivre sans effet secondaire notable.

Une étude comparant l'**association Zinc / TIMA** et **Zinc / Trientine** [53] a aussi été réalisée. Cette étude a montré que sous trientine, il y a avait 26% de détérioration neurologique contre 4% sous TIMA.

Les effets secondaires du TIMA sont une pancytopenie par action toxique sur la moelle osseuse et une augmentation des transaminases [183]. Ces effets régressent en cas de fenêtre thérapeutique d'une semaine ou de diminution des doses. Même si ce traitement est encore à l'essai aujourd'hui, il paraît intéressant pour de nombreux auteurs [226]. Pour l'instant, ce médicament n'a pas bénéficié de développement commercial.

La maladie de Wilson n'est pas une contre-indication à la **grossesse**, à l'exception des formes hépatiques aiguës et sévères cependant, le traitement instauré doit impérativement être poursuivi durant la grossesse.

Certains comme Sternlieb du centre national d'étude de la maladie de Wilson aux Etats-Unis estiment que la D-Pénicillamine ou la Trientine peuvent être maintenues pendant la grossesse. Pour ces auteurs, l'excès tissulaire du cuivre maternel servirait de bouclier au fœtus contre les effets délétères de la D-Pénicillamine. De nombreuses études soulignent la bonne tolérance maternelle et fœtale de ce traitement [258]. Il est recommandé de diminuer de 25 à 50% la posologie du traitement chélateur (soit à la posologie minimale nécessaire) durant la grossesse [226].

D'autres auteurs, comme Brewer et Hoogenraad[55] [258] considèrent qu'en raison des effets tératogènes potentiels de ces médicaments, le choix du Zinc semble plus raisonnable car non toxique, non tératogène et très efficace la posologie du Zinc ne nécessite pas d'ajustement particulier pendant la grossesse [226].

Quelques soit le traitement choisi, il faut surveiller étroitement les taux de cuivre pendant la grossesse et les maintenir à la limite supérieure de la normale voire légèrement au-dessus (soit une cuprurie entre 40 et 50 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) pour ne pas causer de carence en cuivre chez le fœtus.

Il n'y a pas de donnée dans la littérature sur les risques de l'allaitement sous traitement. Mais tous les médicaments passent dans le lait maternel et sont donc susceptibles d'induire une carence en cuivre chez l'enfant nourri au sein.

La question s'est posée également sur le choix de la contraception au cours d'une maladie de Wilson avec hépatopathie chronique puisque plusieurs méthodes contraceptives peuvent avoir des effets secondaires sur la fonction hépatique et l'efficacité d'autres peut être diminuée par la dysfonction hépatique. Hainov-Kochman [259] a rapporté une observation relatant de la bonne tolérance d'injections par voie intramusculaire d'acétate de médroxyprogestérone.

L'atteinte hépatique grave est une indication acceptée de **la transplantation**. En revanche, dans le cadre d'une atteinte neurologique ou neuropsychiatrique sans atteinte hépatique décompensée, la transplantation fait l'objet d'un débat.

Certains auteurs considèrent donc que la transplantation pourrait aussi être une option chez les patients présentant de sévères déficits neurologiques malgré un traitement médical bien conduit et ce même si les fonctions hépatiques sont stables [115][131][260].

Mais d'autres auteurs estiment que la transplantation ne doit être proposée qu'en présence de détériorations neurologiques ne répondant pas aux traitements conventionnels et menaçants la vie du patient. En effet d'après certaines études la présence de signes neurologiques ou neuropsychiatriques serait un facteur de mauvais pronostic de survie post-transplantation [182].

La survie post-transplantation est bonne. Aucune récurrence de la maladie n'a été observée. La survie à 1 an est selon les études comprise entre 79 et 87% [226] le pourcentage de survie est moindre (50 à 60%) quand la transplantation est réalisée en urgence.

2- Quel traitement choisir ?

Comme nous l'avons vu ; on peut avoir recours à quatre thérapeutiques prises isolément ou en association :

- La D-Pénicillamine qui reste le traitement le mieux connue et le plus utilisé, c'est un chélateur efficace et puissant, mais c'est aussi celui qui occasionne le plus d'effets indésirables. Son usage peut être risqué dans les formes neurologiques.

- La TRIENTINE qui reste un traitement de deuxième ligne en cas d'intolérance à la D-Pénicillamine, néanmoins intéressant même si sa toxicité à long terme est moins connue.

- Le Zinc semble être le traitement le moins toxique, il a prouvé son efficacité, mais il a un délai d'action plus lent.

- Le TIMA à l'essai, non commercialisé.

En pratique, toutes les données sur les options thérapeutiques reposent sur l'étude de séries cliniques et non sur des essais randomisés. Cela rend donc les recommandations difficiles.

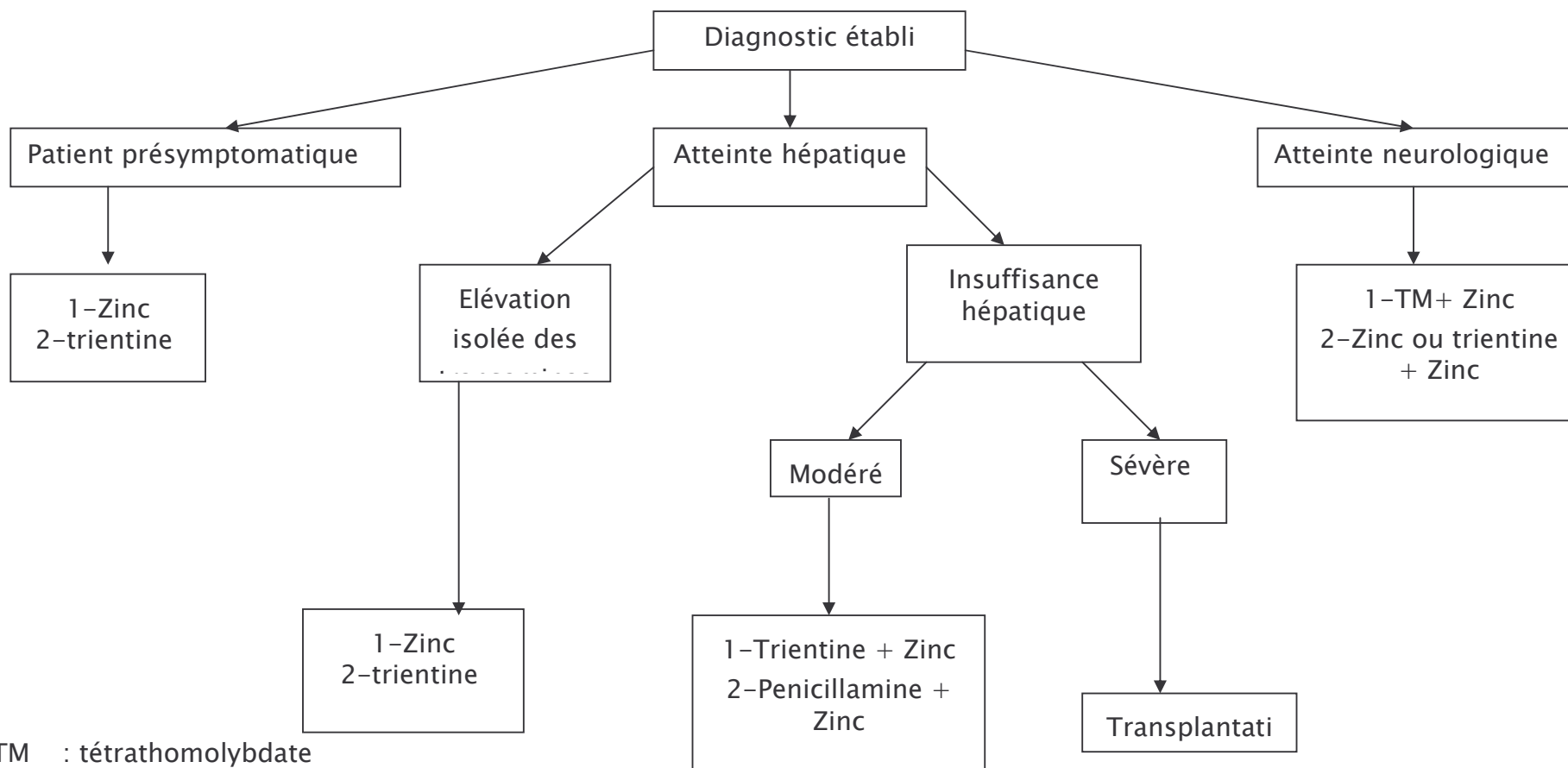
Le traitement ne doit jamais être interrompu et ce même pendant la grossesse. Le choix du traitement va être influencé par le tableau clinique et le degré d'urgence, le stade de la maladie et la tolérance au traitement.

Le Zinc se présente comme une alternative intéressante à la D-Pénicillamine dans le traitement de la maladie de Wilson par son efficacité démontrée [56] [57] [272], sa bonne tolérance et son innocuité le choix du Zinc peut se faire :

- Dans les intolérances à la D-Pénicillamine et à la trientine en raison de son innocuité ;
- En traitement des patients présymptomatiques ;
- En traitement d'entretien en relais d'un chélateur du cuivre ;
- En traitement des formes initiales paucisymptomatiques ?
- Chez les enfants ;
- Chez la femme enceinte.

L'action inhibitrice du Zinc se prolonge plusieurs jours après l'arrêt du traitement son action persiste 24 jours [38]. Cette propriété est donc intéressante chez les patients peu compliants à leur traitement.

Le Zinc se révèle donc être une option intéressante, la seule exception concerne les formes graves aiguës où il est conseillé de l'associer au début à un traitement chélateur en raison de sa lenteur d'action [38].



TM : tétrathomolybdate
 1 : traitement de 1° intention
 2 : traitement de 2° intention

Choix du traitement selon l'atteinte initiale d'après Brewer et al [48].

Le centre national Français de référence recommande de traiter les patients symptomatiques en phase initiale par un traitement chélateur (avec une réserve liée au risque) de plus en plus une bithérapie chélateur / Zinc est préconisée.

En suite, en traitement d'entretien ou chez les patients pré-symptomatiques le Zinc occupe une place importante par rapport aux chélateurs. En effet, celui-ci offre un avantage significatif en terme de tolérance par rapport aux autres.

La question se pose chez les patients sous chélateur en phase d'entretien, avec une bonne tolérance et une bonne compliance. Faut-il remplacer leur traitement par du Zinc sachant qu'il semble aussi efficace et dénué d'effets secondaires ?
[14]

3. Conclusion

Cette étude rétrospective de 5 cas de la maladie de Wilson se manifestant par des tableaux cliniques classiquement décrits ; syndrome extrapyramidal, mouvements dystoniques, trouble de la marche, la dysarthrie et la dysphagie.

Ces symptômes neurologiques, majorés par la présence d'un anneau de Kayser-Flescher, exige la mise en place d'un bilan biologique comprenant, la détermination de taux de la céruloplasmine, de la cuprémie et l'excrétion urinaire du cuivre.

Les traitements actuels de la maladie de Wilson ont considérablement amélioré le pronostic d'une maladie dont l'histoire naturelle est péjorative surtout s'ils sont appliqués précocement.

Le facteur de mauvais pronostic qui ressort significativement de notre étude est évidemment la non-observance du traitement qui est peu disponible dans notre pays notamment la D-pénicillamine.

Résumé

Nous rapportons dans ce travail, les caractéristiques cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de la maladie de Wilson à travers une étude rétrospective de 5 observations colligées dans le service de neurologie du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 5 ans (du Janvier 2003 au décembre 2007). Les patients se répartissent en 3 garçons et 2 filles d'âge moyen de 16 ans. La notion de consanguinité parentale du premier degré a été retrouvée dans trois cas.

La maladie s'est révélée chez quatre malades par une symptomatologie neurologique et chez un malade par des signes neuropsychiatriques. Les signes neurologiques prédominants étaient un trouble de la marche chez quatre malades, la dysphagie chez trois malades, le syndrome extrapyramidal s'est présenté dans trois cas occasionnant une dysarthrie et un trouble de langage. D'autres signes ont été observés; une hypertonie chez deux malades, des mouvements dystoniques chez deux patients et un syndrome pyramidal fait de trépidations épileptoïdes bilatérales chez un patient. Dans un cas, la maladie s'est inaugurée par des signes neuropsychiatriques comprenant; trouble de comportement, une euphorie permanente et une installation progressive d'une détérioration intellectuelle avec une diminution de rendement scolaire. L'anneau de kayser–fleischer était présent dans quatre cas.

Le bilan cuprique était perturbé dans tous les cas avec un taux de céruloplasmine effondré dont la valeur moyenne est de 0,10 g/l, la cuprémie était abaissée avec un taux moyen à 0,35 mg/l, La cuprurie de 24 h a été dosée dans deux cas; était très augmentée vers 1300 µg/24 h.

Tous les malades ont pu bénéficier d'une imagerie cérébrale qui montre des lésions focales représentées sur les séquences pondérées d'IRM par des hyposignaux en T1 et des hypersignaux en T2 et en Flair ; un hypersignal en T2 intéres-

sant les noyaux lenticulaires d'une façon bilatérale et symétrique dans 2 cas, un hypersignal en T2 de mésencéphale a été noté dans deux cas, un hypersignal de thalamus et de noyau gris centraux bilatéral et symétrique dans deux cas, un hypersignal en Flair des bras postérieurs et des pédoncules cérébraux a été vu chez un malade et dans un cas la tomodensitométrie cérébrale a objectivé une lésion bilatérale des noyaux lenticulaires avec atrophie cortico-sous corticale.

La confirmation diagnostique dans notre étude, est basée sur les critères cliniques et paracliniques suscités.

Les patients de notre série ont reçus un traitement pharmacologique de la maladie avec un régime diététique pauvre en cuivre. Trois malades ont été traités par la D-penicillamine et les autres malades ont reçus le sulfate de zinc.

Les malades se sont améliorés sous traitement, on constate la disparition de certains troubles neurologiques dans quatre cas, cependant, chez un malade on note une mauvaise tolérance du traitement avec aggravation de la dystonie sous le Zinc, exigeant l'introduction d'un myorelaxant.

Summary

We report in this work, the clinical, Para-clinical, therapeutic and evolutionary features of the Wilson's disease through a retrospective study of 5 observations collected in the department of Neurology CHU Hassan II of Fes, for a period of 5 years (of January 2003 at December 2007). the patients are divided into 3 boys and 2 girls, was a 16 years of middle age. The notion of parental consanguinity of the first degree was found in three cases.

The disease was revealed in four patients by a neurological features and in a patient with neuro-psychiatric features , of the patients presenting with neurological manifestations; four had disorder walking, three had a dysphagia, the extra pyramidal syndrome is presented in three cases causing a dysarthria and language disorder. Other features were observed; a hypertonia in two patients, dystonic movements in two patients and one patient had a pyramidal syndrome made of bilateral trepidations epileptoides. In one case the disease was inaugurated by the neuropsychiatric features including; behavioral disturbances, a euphoria Permanente, intellectual deterioration and declining performance at school. Kayser-Fleischer rings were present in four cases.

The copper balance was disrupted in all cases with a ploughed up rate of serum ceruleoplasmin concentration whose median value is of 0.10g/l, the serum copper concentration was lowered with an average rate to 0.35mg/l, and the 24-hours urinary excretion of copper was determined in two cases, was increased to 1300 µg/24h.

All patients were given brain imaging which shows focal lesions appear hypo-signal on T1-Weighted MRI and hyper-signal on T2-Weighted MRI and on flair, a

hyper-signal areas bilateral and symmetrical on T2 interesting the lenticular nuclei in two cases, a hyper-signal areas on T2 in mesencephal was noted in two cases, a hyper-signal areas bilaterally and symmetrically of thalamus and gray nuclei in two cases, a hyper-signal areas on Flair in the posterior arms and cerebral peduncles was seen in one patient and in one case a brain Computed Tomography scan disclosed a lesion in bilateral lenticular nuclei with cortical and sub-cortical atrophy.

The Diagnostic confirmation in our study is based on clinical and Para-clinical reasons.

Patients in our series had received pharmacological treatment of the disease with a diet low in copper. Three patients were treated with D-penicillamine and other patients have received the Zinc.

Patients have improved under treatment, there is the disappearance of some neurological disorders in four cases, however, in one patient there was a poor tolerance of therapy (Zinc) with worsening of dystonia, requires the introduction of a muscle relaxant.

ملخص

في هذا العمل قمنا بجرد الخصائص السريرية، شبه السريرية، العلاجية والتطويرية لمرض ويسلون من خلال دراسة خمس ملاحظات تم جمعها في مصلحة الأعصاب والدماع بمركز المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، وذلك لمدة خمس سنوات (من يناير 2003 إلى دجنبر 2007). ينقسم المرضى إلى ثلاثة ذكور وأنثيين متوسط العمر لديهم 16 سنة. مفهوم زواج الأقارب من الدرجة الأولى وجد في ثلاث حالات.

ابتداء المرض في أربع حالات بأعراض عصبية وفي حالة بأعراض عصبية ونفسية، الأعراض العصبية المهيمنة ظهرت على شكل اضطراب في المشي عند أربعة مرضى، عسر البلع عند ثلاثة مرضى، متلازمة خارج هرمية وجد في ثلاث حالات مسببا تلغم واضطرابات في النطق. تم تسجيل أعراض أخرى منها إيرطونيا عند مريضين ومتلازمة هرمية على شكل ارتجاج متشنج للقدمين عند مريض واحد.

ابتداء المرض عند حالة واحدة من هذه السلسلة، بأعراض عصبية ونفسية تتمثل في اضطرابات سلوكية، نشوة دائمة وتدهور ذهني تدريجي مع انخفاض في الأداء الأكاديمي. حلقة كيزر - فليشر كانت موجودة في أربع حالات.

في جميع الحالات التي تمت دراستها، كان هناك اختلال في التحليلات البيولوجية للنحاس، بحيث كان معدل سيرونوبلازمين جد منخفض مع قيمة متوسطة ب 0.10 غرام/لتر، كوبريمي كانت منخفضة مع معدل متوسط ب 0.35 ملغرام / لتر والإفراز البولي للنحاس ل 24 ساعة تم تحديدها في حالتين وكانت جد مرتفعة حوالي 1300 ميكغرام/ 24 ساعة .

تم إنجاز التصوير الدماغي لدى جميع المرضى، ونتائج التصوير بالرنين المغناطيسي تبين آفات إبوسينيال في T1 وإبغسنيال في T2 ومتوالية فلير. إبغسنيال في T2 يهيم النوى العدسية بشكل ثنائي ومتناظر في حالتين، إبغسنيال في متوالية فلير يهيم الذراع اللاحق وساق المخ، تم ملاحظته في حالة واحدة. وعند مريض واحد بين الكشف بالأشعة المقطعية للدماغ آفات ثنائية العدسية مع ضمور في القشرة الدماغية.

ولتأكيد تشخيصي المرض تم الاستناد على المعايير السريرية وشبه السريرية المذكورة

سابقا.

في هذه السلسلة تلقى المرضى المعالجة الدوائية للمرض ثلاثة من هؤلاء المرضى تم علاجهم بينسيلامين ومريضين تلقوا الزنك.

لقد سجلنا ملحوظا لدى المرضى الذين يتلقون العلاج بحيث هناك اختفاء لبعض الاضطرابات العصبية في أربع حالات، وفي حالة واحدة لاحظنا عدم فعالية العلاج مع تفاقم ديسطونيا رغم استعمال الزنك مما ألزمتنا استعمال مرضى العضلات.

Bibliographie

- [1]. Abély P, Guiot P. Maladie de Wilson et troubles mentaux.
Ann Med Psychol 1935;**93**: 775-778.
- [2]. Adler CH.
Differential diagnosis of parkinson's disease.
Med Clin North Am 1999 ; 83 : 349-67.
- [3]. Aflab Ala, Ann P Walker , Keyoumars Ashkan, James S Dooley, Michael L Schlsky.
Wilson's disease lancet 2007;369 397- 408
- [4]. Agence française de securité sanitaire des aliments .
Apports nutritionnels conseillés pour lq population française;3^{ème} édition
- [5]. AGRET F., VALLET-PICHARD A., LANDAU A., et al.
Révélation tardive d'une maladie de Wilson sous la forme d'une cirrhose compliquée d'un carcinome hépatocellulaire.
Gastroenterol. Clin. Biol., 2003 ;27 : 130-131
- [6]. Akhan O , Akpinar E,Oto A, et al.
Unusual imaging finding in Wilson's disease.
Eur Radiol 2002,12 suppl.3 566-9
- [7]. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioural abnormalities in
Wilson's disease. In: Weiner WJ, Lang AE, editors. Advances in
Neurology, vol. 65. New York: Raven Press; 1995. p. 171-8.
- [8]. AKIL M., SCHWARTZ J.A., DUTCHAK D.,et *al*.
The psychiatric presentations of Wilson's disease.
J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci., 1991 Fall,3(4):377-82
- [9]. Akpinar E. Liver imaging findings of Wilson's disease.
Thesis. Ankara: Hacettepe University Press; 2003. p. 1-49.
- [10]. Akpinar E, Akhan O
Liver imaging findings of Wilson's disease.
European Journal of Radiology 61 (2007) 25-32
- [11]. ALA A., WALKER A.P., ASHKAN K., et al.
Wilson's disease. Lancet., 2007,369(9559):397-408
- [12]. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal
ganglia disorders. Trends Neurosci 1989;12:366-75.
- [13]. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal

ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 1990;13:266–71.

- [14]. ANDERSON L.A., HAKOJARVI S.L., BOUDREAUX S.K.
Zinc acetate treatment in Wilson's disease.
Ann. Pharmacother., 1998, 32(1):78–87
- [15]. Anjali B. et al
Identification and Analysis of Mutations in the Wilson Disease Gene (ATP7H): Population Frequencies, Genotype–Phenotype Correlation, and Functional Analyses
Am. J. Hum. Genet. , 1997, 61:317–328
- [16]. Ardelean Jaby D, Brouker TH. Cailliez M.
Maladie de Wilson un cas et revue de la littérature
Immunoanal Boil Spec 2001;16 368–375
- [17]. Arnaud J, Chappuis P, Zawislak R, et al. Comparison of serum copper determination by colorimetric and atomic absorption spectrometric methods in seven different laboratories. The SFBC (Société française de biologie clinique) Trace Element Group. Clin Biochem 1993 ; 26 : 43–9.
- [18]. Arnaud J. Détermination du cuivre et du zinc. In : Chappuis P, ed. Technique d'analyse des oligoéléments. Paris : Lavoisier Tec–Doc, 1995 : 77–92.
- [19]. Arnon R, Calderon JF, Schilsky M, Emre S, Shneider BL.
Wilson disease in children: serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment.
J Pediat Gastroenterol Nutr 2007;44:596–602.
- [20]. ASKARI F.K., GREENSON J., DICK R.D., et al.
Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with Trientine and zinc.
J. Lab. Clin. Med., 2003, 142(6):385–90
- [21]. Asonuma K, Inomata Y, Kasahara M, Uemoto S, Egawa H, Fujita S, et al.
Living related liver transplantation from heterozygote genetic carriers to children with Wilson's disease. Pediatr Transplant 1999;3:201–205.
- [22]. Atlas SW.
Wilson disease. In: Atlas SW, editor. MRI of the brain and spine. New–York: Raven Press; 1991. p. 599–602.
- [23]. Auth MK, Kim HS, Beste M, Bonzel KE, Baumann U, Ballauff A, et al.

- Removal of metabolites, cytokines and hepatic growth factors by extracorporeal liver support in children.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40:54–59.
- [24]. BACRI D .
 Le traitement de la maladie de Wilson.A propos de 34 cas.
Ann Med Interne 1990; 131 : 23–27.
- [25]. Bain BJ.
 Heinz body haemolytic anemia in Wilson’s disease.
Br J Haematol 1999 ; 104 : 1047.
- [26]. Basquin M.
 Hystérie, schizophrénie, maladie de Wilson.
Rev Neuropsychiatr Infant 1975;23:195–200.
- [27]. Bax RT, Hassler A, Luck W, Hefter H, Krageloh–Mann I, Neuhaus P, et al.
 Cerebral manifestation of Wilson’s disease successfully treated with liver transplantation.
Neurology 1998;51:863–865.
- [28]. Beers MH, Berkow R, et al. Cuivre, manuel Merck. 3e ´edition franc ,aise; 1999, 54–56.
- [29]. BELLARY S., HASSANEIN T., VAN THIEL D.
 Liver transplantation for Wilson's disease.
J. Hepatol., 1995,23:373–381
- [30]. Benhamlaa T. , Tirouchea Y.D. , Abaoub–Germainb A., Theodorea F.
 Mode d’entrée psychiatrique dans la maladie de Wilson : à propos d’un cas à début tardif
L’Encéphale (2007) 33, 924—932
- [31]. Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, Cardoff EM, Van Thiel DH.
 Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991;100:1129–34.
- [32]. Berry WR, Darley FL, Aronson AE. Dysarthria in Wilson’s disease.
J Speech Hear Res 1974;17:169–183.
- [33]. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117: 859–76.
- [34]. Bialy–Golan A, Brenner S.
 Penicillamine –induced bullous dermatoses
J Am Acad Dermatol 1996;35 732 742
- [35]. BICKEL H .

- Maladie de Wilson (Dégénérescence hépato- lenticulaire).
Internist 1966; 7 : 27-33.
- [36]. Bickel H, Neale FC, Hall GA.
A clinical and biochemical study of heparolenticular degeneration (Wilson's disease).
QJMed 1957 ; 26 : 527-58
- [37]. Biller J, Swiontoniowski M, Brazis PW.
Successful pregnancy in Wilson's disease: a case report and review of the literature.
Eur Neurol 1985;24: 306-309.
- [38]. BONA I., BROUSSOLLE E., NEUSCHWANDERP., et *al.*
Traitement de la maladie de Wilson par le Zinc. 5 cas.
Rev. Neurol., 1993,149(6-7):393-397
- [39]. Bono W., Moutie O., Benomar A., Aïdi S., El Alaoui-Faris M., Yahyaoui M., Chkili T.
La maladie de Wilson. Étude clinique, thérapeutique et évolutive de 21 cas.
Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 419-31
- [40]. BOUDIN G, PEPIN B.
Dégénérescence hépato-lenticulaire.
Masson et Cie ed, Paris, 1959.
- [41]. BOUDIN G, PEPIN B, HUBAULT A, GOLDSTEIN B, LIDY C.
Les arthropathies de la maladie de Wilson.
Ann Med Interne 1977, 128: 853-856.
- [42]. Brewer GJ.
Copper Lowering therapy with tetrathiolylbdate as an antiangiogenic strategy in cancer .
Curr Cancer Drug Targets 2005;5 195 -202
- [43]. Brewer GJ. Diagnosis of Wilson's disease : an experience over three decades. Gut 2002 ; 50 : 136.
- [44]. BREWER G.J.
Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease.
Mov. Disord., 1 999, 14(4):551-4
- [45]. BREWER G.J.
Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease.
Drugs.,1995, 50(2):240-249
- [46]. BREWER G.J.
Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 2000,223(1):39-46

- [47]. Brewer GJ, Askari F.
Transplant livers in Wilson's disease for hepatic, not neurologic ,indications.
Liver Transpl 2000;6:662-664.
- [48]. BREWER G.J., ASKARI F.
Wilson's disease: clinical management and therapy.
J. Hepatol., 2005; 42 Suppl(l):S13-21
- [49]. BREWER G.J., ASKARI F, LORINCZ M.T, et al.
Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV.
Comparison of tetrathiomolybdate and Trientine in a double-blind study of
treatment of the neurology presentation of Wilson's disease.
Arch.Neurol., 2006, 63(4):521-527
- [50]. BREWER G.J., DICK R.D., JOHNSON V.D., *et al.*
Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies.
J.Lab.Clin.Med., 1998,132(4):264-278
- [51]. BREWER G.J., DICK R.D., JOHNSON V.D., *et al.*
Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric
years.
J. Lab. Clin. Med., 2001,137(3):191-198
- [52]. BREWER G.J., DICK R.D., YUZBASIYAN-GURKAN V., *et al.*
Treatment of Wilson's disease with zinc. XIII: Therapy with zinc in
presymptomatic
patients from the time of diagnosis.
J. Lab. Clin. Med., -1 994,123(6):849-58
- [53]. BREWER G.J., HEDERA P., KLUIN K.J., *et al.*
Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial
therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with
zinc therapy.
Arch. Neurol., 2003, 60(3):379-85
- [54]. BREWER G.J., HILL G., DICK R., *et al.*
Treatment of Wilson's disease with zinc: III. Prevention of reaccumulation of
hepatic
copper.
J. Lab. Clin. Med., 1987,109(5):526-53 1
- [55]. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ.
Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy.
HEPATOLOGY 2000;31:364-370.
- [56]. BREWER G.J., TERRY C.A., AISEN A.M., *et al.*
Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial
penicillamine therapy.

- Arch. Neurol., 1987,44(5):490–3
- [57]. BREWER G.J., TURKAY A., YUZBASCIYAN–GURKAN V.
Development of neurologic symptoms in a patient with asymptomatic Wilson's disease treated with penicillamine.
Arch. Neurol., 1994, 51 (3):304–5
- [58]. Brewer GJ, Yuzbasiyan–Gurkan V.
Wilson disease.
Medicine 1992 ; 71 : 139–64.
- [59]. BREWER G.J., YUZBASCIYAN–GURKAN V., JOHNSON V.D., *et al.*
Treatment of Wilson's disease with zinc: XI. Interaction with other anti–copper agents.
J. Am. Coll. Nutr., 1993, 12(1):26–30
- [60]. Brewer GJ, Yuzbasiyan–Gurkan V, Lee DY, Appelman H.
Treatment of Wilson's disease with zinc. VI. Initial treatment studies.
J Lab Clin Med 1989;114:633–638.
- [61]. Brewer GJ , Yuzbasiyan –Gurkan V , Young AB .
Treatment of Wilson's disease .
semin Neurol 1987;(7) 209–220
- [62]. BRUGIERES P, COMBES C, RICOLFI F, DEGOS JD, POIRIER J, GASTON A. (1992). Atypical MR presentation of Wilson's disease: a possible consequence of paramagnetic effect of copper?
Neuroradiology, 34: 222–224.
- [63]. BULL P.C., THOMAS G.R., ROMMENS J.M.; *et al.*
The Wilson disease gene is a putative copper transporting P–type ATPasesimilar to the Menkes gene.
Nat.Genet., 1993,(5):327–337
- [64]. Caca K. et al.
High prevalence of the H1069Q mutation in East German patients with Wilson disease: rapid detection of mutations by limited sequencing and phenotype–genotype analysis
Journal of Hepatology 35 (2001) 575–581
- [65]. Cancado EL,Rocha Mde S,Barbosa ER, et al.
Abdominal ultrasonography in hepatolenticular degeneration .A study of 33 patients.
Arq Neuropsychiatr 1987;45 2 131 136
- [66]. CHAPPUIS P., BOST M., MISRAHI M., et al.
La maladie de Wilson : aspects clinico–biologiques.

- Ann. Biol. Clin., 2005, 63(5):457–466
- [67]. CHAPPUIS P., BOST M., MISRAHI M., et al.
Exploration biologique de la maladie de Wilson
Revue francophone des laboratoires, mars 2007, (390), 37–43
- [68]. Chu NS, Hung TP.
Geographic variations in Wilson's disease.
J Neurol Sci 1993 ; 117 : 1–7.
- [69]. Chu WC, Leung TF, Chan KF, et al.
Wilson's disease with chronic active hepatitis monitoring by in vivo 31-phosphorus MR spectroscopy before and after medical treatment.
AJR Am J Roentgenol 2004 ; 183 : 1339–1342.
- [70]. Cisse IY, Moret M, Coulobaly I, Souare AF, Cisse IA, Nabe LM, Camara B, et al.
Maladie de Wilson etude de 6 formes neurologiques observees au CHU de Conakry.
Med trop 2004; 64 : 53–7
- [71]. COSSACK ZT, BOUQUET J.
The treatment of Wilson's disease in paediatrics: oral zinc therapy versus penicillamine.
Acta Pharmacol. Toxicol., 1986; 59 Suppl 7 : 514–7
- [72]. Cousins RJ.
Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin.
Physiol Rev 1985; 65 : 238–309.
- [73]. COX D.W.
Disorders of copper transport.
Br. Med. Bull., 1999, 55 (3): 544–555
- [74]. Cox DW, Roberts E.
Wilson's disease
Www. gene-clinics. Org/profiles/Wilson.
- [75]. Cuthbert JA.
Wilson's disease. Update of a systemic disorder with protean manifestations.
In gastrointestinal disorders and systemic disease, part 1.
Gastroenterol Clin 1998 ; 27 : 655–81.
- [76]. CZLONKOWSKA A., GAJDA J., RODO M.
Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate.
J. Neurol., 1996, 243(3):269–73
- [77]. CZLONKOWSKA A., TARNACKA B., LITWIN T., et al.

- Wilson's disease—cause of mortality in 164 patients during 1992–2003 observation period.
J. Neurol., 2005,252(6):698–703. Epub 2005 Mar 2.
- [78]. Dallaire L, Huret JL. Génétique Formelle et autres Modes de Transmission. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2002.
- [79]. Davies SE, Williams R, Portmann B. Hepatic morphology and histochemistry of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure : a study of 11 cases. *Histopathology* 1989;15:385–94.
- [80]. DEGUCHI K., SASAKI I., TOUGE T., et al.
 Improvement of cardiovascular autonomic dysfunction following anti-copper therapy in Wilson's disease.
J. Neurol., 2005,252(4):495–7. Epub 2005 Feb 23
- [81]. Deiss A.
 Maladie de Wilson.
 In : Cécil U, Ed. *Traité de médecine interne*. 1re édition, 1997. p. 1131–2.
- [82]. Demirkiran M, Jankovic J, Lewis RA, Cox DW.
 Neurological presentation of Wilson disease without Kayser–Fleischer rings.
Neurology 1996 ; 46 : 1040–3.
- [83]. Dening TR.
 The neuropsychiatry of Wilson's disease: a review.
Int J Psychiatry Med 1991;21:135–148.
- [84]. DENING T.R., BERRIOS G.E.
 Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases.
Arch. Gen. Psychiatry., 1989,46(12): 1 126–34
- [85]. Dening TR, Berrios GE, Walshe JM.
 Wilson's disease and epilepsy.
Brain 1988;111:1139–1155
- [86]. Denny–Brown D.
 The basal ganglia.
 London: Oxford University Press; 1962.
- [87]. DENNY– BROWN D.
 Maladie de Wilson (Dégénérescence hépato– lenticulaire).
 Evolution des conceptions cliniques.
Rev Neuropsychiatr 1964; 27 : 362–375.
- [88]. Devesa R, Alvarez A, de las Heras G, Ramon de Miguel J.
 Wilson's disease treated with trientine during pregnancy.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;20:102–103.
- [89]. DHAWAN A., FERENCI P., GEUBEL A., et al.
 Genes and metals: a deadly combination.

- [90]. DHAWAN A., TAYLOR R.M., CHEESEMAN P., *et al.*
Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation.
Liver Transpl., 2005, 11(4):441–448
- [91]. Donfrid M.
Idiopathic thrombocytopenia associated with Wilson's disease. Hepatogastroenterology 1998 ; 45 : 1774–6.
- [92]. Duclos -Valles J.C., Ichai P., Chappuis P., *et al.*
La maladie de Wilson
Rev. Prat., 2006, 15, 56 (5): 469–474
- [93]. Dupont P, Irion O, Beguin F.
Pregnancy in a patient with treated Wilson's disease: a case report.
Am J Obstet Gynecol 1990;163:1527–1528.
- [94]. DURAND F., BENHAMOU JP.
La maladie de Wilson.
Encycl.Méd.Chir., Hépatologie, 7, 210–A1 0, 1997, 6p.
- [95]. DURAND F., BENHAMOU J.P.
la maladie de Wilson.
EMC (Paris) 7037. A10, 1992.
- [96]. DURAND F., BERNUAU J., GIOSTRA E., *et al.*
Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine.
Gut., 2001, 48(6):849–52
- [97]. DUVOUX C.
Atteinte hépatique sévère au cours de la maladie de Wilson.
Gastroenterol. Clin. Biol., 2004, 28(5 Suppl):D202–5
- [98]. Echaniz-Laguna A, Tranchant Ch, Warter JM.
Maladies du cuivre et de la céruléoplasmine : données physiopathologiques et génétiques actuelles. Sem Hop Paris 1997 ; 73 (21–22) : 708–12
- [99]. ELKOUBI P
Le cuivre.
J. Chir., 1989 , 126(4):248–57
- [100]. EL-YOUSSEF M.
Wilson disease.
Mayo. Clin. Proc., 2003, 78(9):1126–1136
- [101]. Eghtesad B, Nezakatgoo N, Geraci LC, Jabbour N, Irish WD, Marsh W, *et al.*
Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience.

- Liver Transpl Surg 1999;5:467–474.
- [102]. Emre S, Atillasoy EO, Ozdemir S, Schilsky M, Rathna Varma CV, Thung SN, et al.
Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience.
Transplantation 2001;72:1232–1236.
- [103]. Endres W.
D-penicillamine in pregnancy—to ban or not to ban?
Klin Wochenschr 1981;59:535–537.
- [104]. Eve A. Roberts , Michael L. Schilsky
Diagnosis and Treatment of Wilson Disease.
HEPATOLOGY, June 2008,47,6,2089–2111
- [105]. FAVROLE P, CHABRIAT H, GUICHARD JP, WOIMANT F. (2006). Clinical correlates of cerebral water diffusion in Wilson's disease.
Neurology, 66: 384–389 [92]. FERENCI P.
Pathophysiology and clinical features of Wilson disease.
Metab. Brain Dis., 2004, 19(3–4):229–239
- [106] . FERENCI P.
Pathophysiology and clinical features of Wilson disease.
Metab. Brain Dis., 2004, 19(3–4):229–239
- [107]. FERENCI P.
Wilson's Disease.
Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2005, 3(8):726–33
- [108]. FERENCI P., CACA K., LOUDIANOS G., *et al.*
Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease.
Liver Int., 2003,23(3): 139–142
- [109]. Finlayson MH, Superville B. Distribution of cerebral lesions in acquired hepatocerebral degeneration. Brain 1981;104:79–95.
- [110]. Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F, Polli C, Glant TT, Ferenci P. Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary. Am J Med Genet 2002 ; 108 : 23–8.
- [111]. Fischer G.
Intellectual impairment in a patient with hepatolenticular degeneration. (Wilson's disease).
J Ment Subnomral 1968;14:91–95.
- [112]. Floris G, Medda R, Padiglia A, et al. The pathophysiological significance of ceruloplasmin. Biochem Pharmacol 2000;60:1735–41.
- [113]. FRYDMAN M., BONNE-TAMIR B., FARRER L.A, et al.

- Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1985, 82: 1819–1821
- [114]. GARNIER H., DIEDERICH N., PILLOY W., et al.
Forme tardive a présentation psychiatrique de la maladie de Wilson, avec mouvements stéréotypés pseudo-compulsifs. Corrélations neuro-radiologiques.
Rev. Neuro1., 1997, 153(2):124–128
- [115]. GEISSLER I., HEINEMANN K., ROHM S., et al.
Liver transplantation for hepatic and neurological Wilson's Disease.
Transplant. Proc., 2003, 35: 1445–1446
- [116]. Georg Grimm, Christian Madl, Regina Katzenschlager, Walter Oder, Peter Ferenci and Alfred Gangl
Detailed evaluation of evoked potentials in Wilson's disease
Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 82 (1992) 119–124
- [117]. GHIKA J., VINGERHOETS F., MAEDER P., *et al.*
La maladie de Wilson.
Encycl.Méd.Chir. (Elsevier, Paris) – Neurologie Volume 1, Issue 4, 2004, Pages 481–511
- [118]. Gibbs K, Walshe JM.
A study of the ceruloplasmin concentrations found in 75 patients with Wilson's disease, their kinships and various control groups,
QJMed 1979 ; 48:447–63
- [119]. Gilman S, Bloedel JR, Lechtenberg R. Disorders of the Cerebellum, vol. 21. Philadelphia: Contemporary Neurology Series; 1981.
- [120]. GITLIN J.D.
Wilson disease.
Gastroenterology., 2003, 125(6): 1868–77
- [121]. Goldfischer S, Popper H, Sternlieb I. The significance of variations in the distribution of copper in liver disease. Am J Pathol 1980;99: 715–30.
- [122]. GOLLAN J.L., GOLLAN T.J.
Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects.
J. Hepatol., 1998;28 Suppl 1 :28–36
- [123]. Goss JA, Stribling R, Martin P.
Adult liver transplantation for metabolic liver disease.
Clin Liver Dis 1998 ; 21 : 187–210.
- [124] Grimm G, Oder W, Prayer L.
Evoked potentials in assessment and follow-up of patients with Wilson's disease. Lancet 1990;ii:963–4.
- [125]. Grimm G, Prayer L, Oder W, et al.

- Comparison of functional and structural brain disturbance in Wilson's disease. *Neurology* 1991;41:272–6.
- [126]. Groth CG, Dubois RS, Corman J, Gustafsson A, Iwatsuki S, Rodgerson DO, et al.
Metabolic effects of hepatic replacement in Wilson's disease.
Transplant Proc 1973;5:829–833.
- [127]. Guarino M, Stracciari A, D'Alessandro R, Pazzaglia P.
No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease.
Acta Neurol Scand 1995;92:405–408.
- [128]. GUARINO.M;Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, et al.
Effect of liver transplantation on neurological manifestation in Wilson's disease.
Arch Neurol 2000;57(3):384–6.
- [129]. H.H. GILL, SHANKARANK.
Wilson's disease : Varied hepatic presentations.
Indian. J. Gastroenterol. 1994, Jul. 13 (3) p.95–8.
- [130]. Hartard C, Kunze K.
Pregnancy in a patient with Wilson's disease treated with D–penicillamine and zinc sulfate. A case report and review of the literature.
Eur Neurol 1994;34:337–340.
- [131]. HERMANN W., EGGERS B., WAGNER A.
The indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease.
J. Neurol., 2002,249: 1733–1 734
- [132]. Hill GM, Brewer GJ, Prasad AS, Hydrick CR, Hartmann DE.
Treatment of Wilson's disease with zinc. I. Oral zinc therapy regimens.
HEPATOLOGY 1987;7:522–528.
- [133]. Hitoshi S, Iwata M, Yoshikawa K.
Mid–brain pathology of Wilson's disease: MRI analysis of three cases.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 624–626
- [134]. Hiyamuta S, Shimizu K, Aoki T. Early diagnosis of Wilson's disease.
Lancet 1993 ; 342 : 56–7.
- [135]. Horoupian DS, Sternlieb I, Scheinberg IH. Neuropathological findings in penicillamine treated patients with Wilson's disease. *Clin Neuropathol* 1988;7:62–7.
- [136]. Hoagland HC, Goldstein NP.
Hematologic(cytopenic) manifestations Of Wilson'sdisease (hepatolenticular–degeneration).
Mayo Clin Proc 1978 ; 53 : 498–500.

- [137]. Holtzman NA, Naughton MA, Iber FL, Gaumnitz BM.
Ceruloplasmin in Wilson's disease.
J Clin Invest 1967 ; 46 : 993–1002
- [138]. HOOGENRAAD T.U.
Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice.
Brain Dev., 2006,28(3): 141 –146
- [139]. HOOGENRAAD T.U., KOEVOET R., DE RUYTER KORVER E.G.
Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticulardegeneration).
Eur. Neurol., 1979, 18(3):205–11
- [140]. HOOGENRAAD T.U., VAN HATTUM J., VAN DEN HAMER C.J.
Management of Wilson's disease with zinc sulphate. Experience in a series of 27 patients.
J. Neurol.Sci., 1987,77(2–3):137–46
- [141]. Huang CC, Chu NS.
Resolution of cerebral white matter lesions following long-term penicillamine therapy for Wilson's disease: report of a case.
J Formosan Med Assoc 1992; 91: 627–629
- [142] . Ishino H, Mii T, Hayashi Y, et al. A case of Wilson's disease with enormous cavity formation of cerebral white matter. Neurology 1972;22:905–9.
- [143]. IWADATE H., OHIRA H., SUZUKI T et al. (2004).
Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease.
Intern Med, 43:1042–1045.
- [144]. J. DEBRAY, M. KRULIK, R. BLANCHON.
Les désordres hématologiques au cours de la maladie de Wilson (à propos de 2 observations personnelles).
Ann. Med. Interne, Juin–Juillet, 1971, 122 n°6–7, 737–742.
- [145]. Jhang JS, Schilsky ML, Lefkowitz JH, Schwartz J.
Therapeutic plasmapheresis as a bridge to liver transplantation in fulminant Wilson disease.
J Clin Apher 2007;22:10–14.
- [146]. Johnson S.
Is Parkinson's disease the heterozygote form of Wilson's disease?
Med Hypotheses 2001; 56: 171–173
- [147]. K. Dhidaha, F. El Filali a, A. Naamanea, H. Hadj Khalifa b, R. Aquaronc
Maladie de Wilson : étude clinique et biologie moléculaire
Immuno-analyse et biologie spécialisée (2007) 22, 373—376

- [148]. Karunajeewa H, Wall A, Metz J, Grigg A.
Cytopenias secondary to copper depletion complicating ammonium tetrathiomolybdate therapy for Wilson's disease.
Aust N Z J Med 1998;28:215–216.
- [149]. Kassam N, Witt N, Kneteman N, Bain VG. Liver transplantation for neuropsychiatric Wilson disease.
Can J Gastroenterol 1998;12:65–68.
- [150]. Kiss JE, Berman D, Van Thiel D.
Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease.
Transfusion 1998;38:327–331.
- [151]. KITZBERGER R., MADL C., FERENCI P.
Wilson disease.
Metab. Brain Dis., 2005,20(4):295–302
- [152]. Kodama H, Murata Y, Iitsuka T, Abe T.
Metabolism of administered triethylene tetramine dihydrochloride in humans.
Life Sci 1997;61:899–907.
- [153]. Komatsu H, Fujisawa T, Inui A, Sogo T, Sekine I, Kodama H, et al.
Hepatic copper concentration in children undergoing living related liver transplantation due to Wilsonian fulminant hepatic failure.
Clin Transplant 2002;16:227–232.
- [154]. Kreymann B, Seige M, Schweigart U, Kopp KF, Classen M.
Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins.
J Hepatol 1999;31:1080–1085.
- [155]. KUAN P.
Cardiac Wilson's disease.
Chest., 1987,91(4):579–83
- [156]. Kuo YM, Gistschier J, Pack S.
Developmental expression of mouse mottled and toxic milk genes suggests distinct functions for the Menkes and Wilson disease copper transporters.
Hum Mol Genet 1997;6:1043–9.
- [157]. Kusuda Y, Hamaguchi K, Mori T, Shin R, Seike M, Sakata T.
Novel mutations of the ATP7B gene in Japanese patients with Wilson's disease. *J Hum Genet* 2000; 45: 86–91
- [158]. LABRUNE P.
La maladie de Wilson.
Médecine thérapeutique/Pédiatrie 1999, 2,6 :461–465

- [159]. Lang C.
Is Wilson's disease a dementing condition?
J Clin Exp Neuropsychol 1989;**11**:569-570.
- [160] Lang C, Muller D, Claus D, Druschinsky KF.
Neuropsychological findings in treated Wilson's disease.
Acta Neurol Scand 1990;**81**:75-81.
- [161]. Lao TT, Chin RK, Cockram CS, Leung NW.
Pregnancy in a woman with Wilson's disease treated with zinc.
Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1988;14:167-169.
- [162]. LE FORT D., DELEPLANQUE B., LOUISET P. et al.
Wilson's disease: demonstration of lesions of the cortex and white matter by MRI.
Rev. Neurol., 1988; 144(5):365-7
- [163]. LECOZ P, GOLDSTEIN B, WOIMANT F, HAGUENAU M. (1992). Maladie de Wilson.
Encycl Med Chir Neurologie, 17060 A10, 10 p.
- [164]. Ledoux, Corbusier M.
Hereditary elastolysis. Dermatologica 1985;171:407-18.
- [165]. LEE V.D., NORTHUP P.G., BERG C.L.
Resolution of decompensated cirrhosis from Wilson's disease with zinc monotherapy: a potential therapeutic option?
Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2006,4(8): 1069-71. Epub 2006 Jun 2 1.
- [166]. LEGGIO L., FERRULLI A., MIRIJELLO A., et al.
Penicillamine-related lichenoid dermatitis and utility of zinc acetate in a Wilson disease patient with hepatic presentation, anxiety and SPECT abnormalities.
Int. J. Inflammopathol. Pharmacol., 2007,20(1): 1 85-90
- [167]. Lei Wan , Chang-Hai Tsai , Yuhsin Tsai , Chin-Moo Hsu , Cheng-Chun Lee , Fuu-Jen Tsai
Mutation analysis of Taiwanese Wilson disease patients Biochemical and Biophysical Research Communications 345 (2006) 734-738
- [168]. Liao KK, Wang SJ, Kwan SY, Kong KW, Wu ZA.
Tongue dyskinesias an early manifestation of Wilson's disease.
Brain Dev 1991;**13**:451-454.
- [169]. Lowndes SA, Harris AL.
Copper chelation as an antiangiogenic therapy.
Oncol Res 2004;14:529-539.
- [170]. Lui CC, Chen CL, Cheng YF, Lee TY.
Recovery of neurological deficits in a case of Wilson's disease after liver transplantation.

- Transplant Proc 1998;30:3324–3325.
- [171]. LUTSENKO S, TSIVKOVSKII R, WALKER JM. (2003).
Functional properties of the human coppertransporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) and regulation by metallochaperone Atox1.
Ann N Y Acad Sci, 986:204–211.
- [172]. Michel M., Lafaurie M., Noël V., Pico L., Bastie A., B. Godeau B. , Schaeffer A.
Anémie hémolytique révélatrice d'une maladie de Wilson. À propos de deux observations
Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 280–3
- [173]. Macintyre G, Gutfreund KS, Martin WRW, Camicioli R, Cox DW.
Value of an enzymatic assay for the determination of serum ceruloplasmin.
J Lab Clin Med 2004 ; 144 : 294–301.
- [174]. MAGALHAES ACA, CARAMELLI P, MENEZES JR et al. (1994). Wilson's disease:
MRI with
clinical correlation. Neuroradiology, 36: 97–100.
- [175]. Mahfouhd A, Sahnoun S, Karry A, Chaaboumi M.
La maladie de Wilson à propos de quatre observations.
Gastroenterol Maghreb Med 1996;307:40—6.
- [176]. MARCELLENI M., DI CIOMMO V., CALLEA F, et al.
Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in
pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study.
J. Lab. Clin. Med., 2005, 145(3):139–43
Erratum in: J Lab Clin Med. 2005 5~11; 46(1):44
- [177]. Marsden CD.
Wilson's disease.
Q J Med 1987;248:959–966.
- [178]. MARTIN-DUVERNEUIL N., DE BROUCKER T.
Maladie de Wilson.
Rev. Neurol., 2001, 157(1):119–21
- [179]. Medalia A.
Memory deficits in Wilson's disease: a response to Lang.
J Clin Exp Neuropsychol 1991;13:359–360.
- [180]. Medalia A, Scheinberg ICH.
Intellectual functioning in treated Wilson's disease. Ann Neurol
1991;29:573–574.
- [181]. Medici V, et al.,
Wilson disease: A practical approach to diagnosis, treatment and follow-up
Digestive and Liver Disease 2007; 39: 601–609
- [182]. Medici V, Mirante VG, Fassati LR, Pompili M, Forti D, Del Gaudio M, et al.

- Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders.
Liver Transpl 2005;11:1056–1063.
- [183]. MEDICI V., TREVISAN C.P., BIGOTSO M.A., et al.
Adverse reaction after tetrathiomolybdate treatment for Wilson's disease: a case report.
Mov. Disord., 2006, 21(11):2030–2
- [184]. Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, Barollo M, Zancan L, Faggioli S, et al.
Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience.
J Clin Gastroenterol 2006;40:936–941.
- [185]. Meenakshi-Sundaram S. , Mahadevan A. , Taly A.B., Arunodaya G.R., Swamy H.S., Shankar S.K.
Wilson's disease: A clinico-neuropathological autopsy study
Journal of Clinical Neuroscience 2008(15): 409–417
- [186]. Meral Topcu, Mehmet Akif Topcuoglu, Gulsen Kose, Gulay Nurlu, Guzide Turanli
Evoked potentials in children with Wilson's disease
Brain & Development 24 (2002) 276–280
- [187]. MERCER J.
The molecular basis of copper-transport diseases.
Trends Mol. Med., 2001, 7(2):64–9
- [188]. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W.
Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study.
Gut 2007;56:115–120.
- [189]. MIKOL J, VITAL C, WASSEF M, CHAPPUIS P, POUPON J, LECHARPENTIER M, WOIMANT F.
(2005). Extensive cortico-subcortical lesions in Wilson's disease: clinico-pathological study of two cases. Acta Neuropathol, 110:451–458.
- [190]. Miranda M.
Wilson's disease : a review of a clinical experience in 16 patients.
Rev Med Child 1995 ; 123, 9 : 1098–107
- [191]. Mironov A. MRI in Wilson's disease of the brain.
Neuroradiology 1991;33:598—600.
- [192]. MISRAHI M., HADCHOUËL M.
Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson.
Hépatogastro., 1997, 6(4):473–481

- [193]. Miyakawa T, Murayama E. An autopsy case of demyelinating type of Wilson's disease. *Acta Neuropath (Berl)* 1976;35:235-41.
- [194]. Mochizuki H, Kamakura K, Masaki T, Okano M, Nagata N, Inui A et al. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globus pallidus on T1-weighted images. *Neuroradiology* 1997; 39: 171-174
- [195]. Morimoto I, Ninomiya H, Komatsu K, Satho M. Pregnancy and penicillamine treatment in a patient with Wilson's disease. *Jpn J Med* 1986; 25:59-62.
- [196]. Moros DA, Yahr M. Movement disorders in the psychiatric patient. *Hosp Commun Psychiatry* 1984;35:377-383.
- [197]. Mosby's GenRx : Penicillamine (00 1965),
In Mosby's GenRx, 9th ed.1999.
- [198]. Moser HW. Leukoencephalopathies caused by metabolic disorders. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, et al., editors. *Handbook of Clinical Neurology. Demyelinating Disease*, vol. 47. Amsterdam: Elsevier Science; 1985. p. 583-604.
- [199]. Nagasaka H, Inoue I, Inui A, Komatsu H, Sogo T, Murayama K, et al. Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the liver of patients with Wilson disease: hepatic manifestation in Wilson disease as a consequence of augmented oxidative stress. *Pediatr Res* 2006;60:472-477.
- [200]. Nai-Shin Chu
"Motor evoked potentials in Wilson's disease" early and late motor responses
Journal of the Neurological Sciences, 1990, 99:259-269
- [201]. Nai-Shin Chu, Chen-Chung Chu, Shu-Chen Tu and Chin-Chang Huang
EEG spectral analysis and topographic mapping in Wilson's disease
Journal of the Neurological Sciences. 106(1991) 1-9
- [202]. Nakada SY, Brown MR, Rabinowitz R. Wilson's disease presenting as symptomatic urolithiasis: a case report and review of literature. *J Neurol* 1994;152:978-9.
- [203]. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27:1377-1381.
- [204]. Nicholl DJ, Ferenci P, Polli C, Burdon MB, Pall HS. Wilson's disease presenting in a family with an apparent dominant history of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 514-516
- [205]. Nunns D, Hawthorne B, Goulding P, Maresh M.

- Wilson's disease in pregnancy.
 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995;62:141–143.
- [206]. O'Reilly S, Weber PM, Oswald M, Shipley L.
 Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease. III. The excretion of copper.
 Arch Neuro 1971 ; 25 : 28–32
- [207]. Ogihara H, Ogihara T, Miki M, Yasuda H, Mino M.
 Plasma copper and antioxidant status in Wilson's disease.
 Pediatr Res 1995;37:219–226.
- [208]. Ogra Y, Suzuki KT.
 Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats.
 J Inorg Biochem 1998;70:49–55.
- [209]. Pan Q, Kleer CG, van Golen KL, Irani J, Bottema KM, Bias C, et al.
 Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis.
 Cancer Res 2002;62:4854–4859.
- [210]. Pandey RS, Sreenivas KN, Patil NM, et al. Dopamine b-hydroxylase inhibition in a patient with Wilson's disease and manic symptoms. Am J Psychiatry 1981;138:1628–9.
- [211]. PATEL A.D., BOZDECH M.
 Wilson disease.
 Arch. Ophthalmol., 2001, 19(10):1556–7
- [212]. Pecoud A, Dozel F, Schelling JL.
 The effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate.
 Clin Pharmacol Ther 1975;17:469.
- [213]. PELLECCIA M.T., CRISCUOLO C., LONGO K., et al.
 Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience.
 Eur. Neurol., 2003, 50(1):48–52
- [214] 14. Peregman E. The Frontal Lobes Revisited. New York: IRBN; 1987.
- [215]. Petrasek J, Jirsa M, Sperl J, Kozak L, Taimr P, Spicak J, et al. Revised King's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease.
 Liver Transpl 2007;13:55–61.
- [216]. PETRUKHIN K., FIESCHER S.G., PIRATSU M., et al.

- Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene.
 Nat.Genet., 1993, 5:338–343
- [217]. Pilloni L, Lecca S, Van Eyken P, et al. Value of histochemical stains for copper in the diagnosis of Wilson's disease. *Histopathology* 1998 ; 33 : 28–33.
- [218]. Popper H, Goldfischer S, Sternlieb I, et al. Cytoplasmic copper and its toxic effects. Studies in Indian childhood cirrhosis. *Lancet* 1979;i:1205–8.
- [219]. Popoff N, Budzilovich G, Goodgold A, et al. Hepatocerebral degeneration. Its occurrence in the presence and in the absence of abnormal copper metabolism. *Neurology* 1965;15:919–30.
- [220]. PRESCRIRE REDACTION
 La maladie de Wilson.
Prescrire., 2001,21(216) :258–259
- [221]. PRESCRIRE REDACTION
 La maladie de Wilson.
Prescrire., 2005,25(266) :733
- [222]. Pyeritz RE.
 Genetic heterogeneity in Wilson disease : lessons from rare alleles.
Ann Intern Med 1997 ; 127 : 70–2.
- [223]. Rakela J, Kurtz SB, McCarthy JT, Krom RA, Baldus WP, McGill DB, et al.
 Postdilution hemofiltration in the management of acute hepatic failure: a pilot study.
Mayo Clin Proc 1988;63:113–118.
- [224]. Rakela J, Kurtz SB, McCarthy JT, Ludwig J, Ascher NL, Bloomer JR, et al.
 Fulminant Wilson's disease treated with postdilution hemofiltration and orthotopic liver transplantation.
Gastroenterology 1986;90:2004– 2007.
- [225]. ROBERTS E.A., COW D.W.
 Wilson disease.
Baillieres Clin. Gastroenterol., 1998, 12(2):237–256
- [226]. ROBERTS E.A., SCHILSKY M.L.
 A practice guideline on Wilson disease.
Hepatology., 2003,37(6):1475–92. Erratum in: *Hepatology.* 2003 Aug;38(2):536.
- [227]. ROH JK, LEE TG, WIE BA, PARK SH, CHANG KH.

- Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease.
Neurology(1994), 44: 1064-1068.
- [228]. Rosenfield N, Grand RJ, Watkins JB, Ballantine TV, Levey RH. Cholelithiasis and Wilson disease.
J Pediatr 1978;92(2):210-3.
- [229]. SAATCI I, TOPCU M, BALTAOGLU FF, KÖSE G, YALAZ K, RENDA Y, BESIM A. (1997). Cranial MR findings in Wilson's disease. Acta Radiologica, 38: 250-258.
- [230]. Saint-Laurent M.
Schizophrenia and Wilson's disease.
Can J Psychiatry 1992 ; 37 : 358-60.
- [231]. Saito H, Watanabe K, Sahara M, Mochizuki R, Edo K, Ohyama Y.
Triethylene-tetramine (trien) therapy for Wilson's disease.
Tohoku J Exp Med 1991;164:29-35.
- [232]. Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM.
Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease.
J Pediatr 1996;128:285-287.
- [233]. Sarkar B, Sass-Kortsak A, Clarke R, Laurie SH, Wei P.
A comparative study of in vitro and in vivo interaction of D-penicillamine and triethylene-tetramine with copper.
Proc R Soc Med 1977;70(Suppl 3):13-18.
- [234]. Sarles J, Lefevre P, Picon G.
Plasma exchange for fulminant Wilson disease.
Eur J Pediatr 1992;151:310.
- [235]. Sassenou I, Afifi R, Benbelbarhdadi I, Aouragh A, Benazzouz M, Essaid AE, et al.
La maladie de Wilson à propos de 4 cas.
Med Maghreb 1996;60:21-4.
- [236]. Satishchandra P, Naik RK.
Visual pathway abnormalities in Wilson's disease: an electrophysiological study using electroretinography and visual evoked potentials.
J Neurol Sci 2000;176:13-20.
- [237]. Satishchandra P, Swamy HS. Visual and brainstem auditory evoked responses in Wilson's disease. Acta Neurol Scand 1989;79:108-13.
- [238]. Saunders-Pullman R, Braun I, Bressman S.
Pediatric movement disorders.
Child Adolesc Psychiatr Clin North Am 1999;8:747-765.

- [239]. Scheinberg IH, Sternlieb I.
Wilson's disease. Philadelphia: WB Saunders; 1984.
- [240]. Scheinberg IH, Sternlieb I, Schilsky M, Stockert RJ.
Penicillamine may detoxify copper in Wilson's disease. *Lancet* 1987;ii:95.
- [241]. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I.
The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease.
N Engl J Med 1987;317:209–213.
- [242]. Schilsky M, Blank RR, Czaja MJ, Scheinberg IH, Stockert RJ, Sternlieb I.
Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc.
J Clin Invest 1989;84:1562–1568.
- [243]. Schulman S, Barbeau A. Wilson's disease: A case with almost total loss of cerebral white matter. *J Neuropath Exp Neurol* 1963;22:105–19.
- [244]. Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, SteinmullerT, Bechstein WO, et al.
Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease
Clin Transplant 1997;11: 217–224.
- [245]. Schwarzeberg SJ, Sharp HL.
Update on metabolic liver disease.
Pediatr Clin North Am 1996 ; 43 : 27–56.
- [246]. Sen S, Felldin M, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, et al.
Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease.
Liver Transpl 2002;8:962–967.
- [247]. Senzolo M, Loreno M, Fagiuoli S, Zanusi G, Canova D, Masier A, et al.
Different neurological outcome of liver transplantation for Wilson's disease in two homozygotic twins.
Clin Neurol Neurosurg 2007; 109:71–75.
- [248]. Shimono N, Ishibashi H, Ikematsu H, Kudo J, Shirahama M, Inaba S, et al.
Fulminant hepatic failure during perinatal period in a pregnant woman with Wilson's disease.
Gastroenterol Jpn 1991;26:69–73.
- [249]. Siegel RC.
Collagen cross-linking effect of D-penicillamine on crosslinking in vitro.
J Biol Chem 1977;252:254–259.
- [250]. Sinha S, Christopher R, Arunodaya GR, Prashanth LK, Gopinath G, Swamy HS, et al.
Is low serum tocopherol in Wilson's disease a significant symptom?

- J Neurol Sci 2005;228:121–123.
- [251]. Sokol RJ, Francis PD, Gold SH, Ford DM, Lum GM, Ambruso DR.
Orthotopic liver transplantation for acute fulminant Wilson disease.
J Pediatr 1985;107:549–552.
- [252]. Sokol RJ, Twedt D, McKim JM Jr, Devereaux MW, Karrer FM, Kam I, et al.
Oxidant injury to hepatic mitochondria in patients with Wilson's
disease and Bedlington terriers with copper toxicosis.
Gastroenterology 1994;107:1788–1798.
- [253]. Soong YK, Huang HY, Huang CC, Chu NS.
Successful pregnancy after D–penicillamine therapy in a patient with
Wilson's disease.
J Formos Med Assoc 1991;90:693–696.
- [254]. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al.
Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new
membrane–based blood purification system for bioartificial liver
support.
Artif Organs 1999;23:319–330.
- [255]. STAPELBROEK JM, BOLLEN CW, VAN AMSTEL JK et al. (2004).
The H1069Q mutation in ATP7B is associated with late and neurologic
presentation in Wilson disease: results of a meta–analysis.
J Hepatol, 2004; 41: 758–763.
- [256]. Starosta–Rubinstein S, Young AB, Kluin K, Hill G, Aisen AM, Gabrielsen T, et al.
Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease.
Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging.
Arch Neurol 1987;44: 365–370.
- [257]. Stephen M. Riordan^{1,2}, Roger Williams
The Wilson's disease gene and phenotypic diversity
Journal of Hepatology 34 (2001) 165–171
- [258]. STERNLIEB I.
Wilson's Disease and Pregnancy.
Hepatology.,2000,(31)2:531–532
- [259]. Sternlieb I, Scheinberg IH.
Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients.
N Engl J Med 1968;278:352–359.
- [260]. STRACCIARI A., TEMPESTINI A., BORGHI A., et al.
Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson
disease.
Arch Neuro1.,2000,57:384–386
- [261]. STREMMEL, M.D. WOLFGANG.
Wilson disease : clinical presentation, treatment and survival.

- Annals of interna medicine, 1991, 115-720-726.
- [262]. Svetel M, Kozic D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS.
Dystonia in Wilson's disease.
Mov Disord 2001;16: 719-723
- [263]. Takahashi W, Yoshii F, Shinohara Y.
Reversible magnetic resonance imaging lesions in Wilson's disease:
clinicoanatomical
correlation.
J Neuroimaging 1996; 6: 246-248
- [264]. Tamura S, Sugawara Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, Makuuchi M.
Living-related liver transplantation for Wilson's disease.
Clin Transplant 2005;19:483-486.
- [265]. TANZI R.E., PETRUKHIN K., CHERNOV I., et al.
The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to
the Menkes disease gene.
Nat.Genet., 1993, 5: 344-350
- [266]. Tardiff K.
Unusual diagnosis among violent patients.
Psychiatr Clin North Am 1998 ; 21 : 567-76.
- [267]. THOMAS G. R., FORBES J. R., ROBERTS E. A., et al.
The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences.
Nat.Genet., 1995, 9: 210-217
- [268]. TISON F, ROUANET F, NEAU-CRANSAC M, CARLES J, COUZIGOUS P.
Outcome of liver transplantation in Wilson's disease: a demonstrative
case.
Parkinsonism and Related Disorders 1996, 2: 131-135.
- [269]. TULAY ERKAN, M.D., C, IGDEM AKTUGLU, M.D., E. MAHIR GULCAN, M.D.,
TUFAN KUTLU, M.D., FUGEN C,ULLU, M.D., HILMI APAK, M.D.,
AND GU NGO R. T. TU MAY, M.D.
Wilson Disease Manifested Primarily as Amenorrhea and
Accompanying Thrombocytopenia
JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH 2002;31:378-380
- [270]. VALLA D.
Hémochromatose, Maladie de Wilson. Des maladies auxquelles on ne pense
pas assez.
Ann. Gastroenterol. Hepatol.,1996,32(2): 107-8
- [271]. Vassiliev V, Harris ZL, Zatta P.
Ceruloplasmin in neurodegenerative diseases.

- [272]. VEEN C, VAN DEN HAMER C.J., DE LEEUW P.W.
Zinc sulphate therapy for Wilson's disease after acute deterioration during treatment with low-dose D-penicillarnine.
J. Intern. Med., 1991,229(6):549–52
- [273]. Vidaud D., Assouline B., Lecouz P., et al.
Mis diagnosis revealed by genetic linkage analysis in a family wilson's disease Neurology.1996,46 5 1485–1486
- [274]. Vogel W, Kathrein H, Dietze O, Judmaier G.
Sonography of the liver in Wilson's disease. Sonographic studies of the liver in Wilson's disease—significance for assessing prognosis?
Ultraschall Med 1988;9(6):270–3.
- [275]. Vogel W, Kathrein H, Dietze O, Judmaier G.
Ultrasonography in Wilson disease [letter].
Ann Intern Med 1988;108:769–70.
- [276]. Vogl TJ, Steiner S, Hammerstingl R, et al.
MRT of the liver in Wilson's disease. Rofo 1994;160(1):40–5.
- [277]. von Herbay A, de Groot H, Hegi U, Stremmel W, Strohmeyer G, Sies H.
Low vitamin E content in plasma of patients with alcoholic liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease.
J Hepatol 1994;20:41–46.
- [278]. Walshe JM.
Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease.
Lancet 1988;2:435–437.
- [279]. WALSHE J.M
Hepatic Wilson's disease: initial treatment and long-term management.
Curr. Treat. Options. Gastroenterol., 2005, 8(6):467–72
- [280]. WALSHE J.M.
History of wilson's disease: 191 2 to 2000.
Mov. Disord., 2006,21: 142–147
- [281]. Walshe JM.
Pregnancy in Wilson's disease.
Q J Med 1977;46:73–83.
- [282]. Walshe JM.
The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine.
Q J Med 1986;58:81–87.

- [283]. Walshe JM.
Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982;1:643-647.
- [284]. Walshe JM.
Wilson's disease. New oral therapy.
Lancet 1956;i:25-26.
- [285]. Walshe JM.
Wilson's disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors.
Handbook of Clinical Neurology, vol. 49. Amsterdam: Elsevier Science; 1986. p. 223-38.
- [286]. Walshe JM, Dixon AK.
Dangers of non-compliance in Wilson's disease.
Lancet 1986;1:845-847.
- [287]. Walshe JM, Waldenstrom E, Sams V, Nordlinder H, Westermark K.
Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease.
QJM 2003;96(9):657-62.
- [288]. Walshe JM, Yealland M.
Not Wilson's disease : a review of misdiagnosed cases.
Q J Med 1995 ; 88 : 55-9.
- [289]. Wang XH, Cheng F, Zhang F, Li XC, Kong LB, Li GQ, et al.
Living related liver transplantation for Wilson's disease.
Transpl Int 2005;18: 651-656.
- [290]. Warren PJ, Earl CJ, Thompson RHS.
The distribution of copper in human brain. *Brain* 1960;83:709-17.
- [291]. WERNIMONT AK, HUFFMAN DL, LAMB AL, O'HALLORAN TV, ROSENZWEIG AC.
Structural basis for copper transfer by the metallochaperone for the Menkes/Wilson disease proteins.
Nat Struct Biol, 2000; 7: 766-771.
- [292]. Williams FJB, Walshe JM. Wilson's disease: An analysis of the cranial computerized appearances found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 1981;104:735-52.
- [293]. WILSON DIANE COX, F. CLARKE FRASER, AND ANDREW SASS-KORTSAK
A Genetic Study of Wilson's Disease: Evidence for Heterogeneity
Amer J Hum Genet 1972, 24:646-666, 1972
- [294]. Willeit J, Kiechel SG.

- Wilson's disease with neurological impairment but no Kayser–Fleischer rings [letter]. *Lancet* 1991 ; 337 :1426.
- [295]. Williams FJB, Walshe JM.
Wilson's disease: An analysis of the cranial computerized appearances found in 60 patients and the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain* 1981;104:735–52.
- [296] Willvonseder R, Goldstein NP, McCall JJ, Yass RE. A hereditary disorder with dementia, spastic dysarthria, vertical eye movement paresis, gait disturbance, splenomegaly and abnormal copper metabolism.
Neurology 1973; 23: 1039–1049
- [297]. Wilson SA.
Dégénérescence lenticulaire progressive, maladie nerveuse familiale associée à la cirrhose du foie.
Rev Neurol 1912;**23**:229–233.
- [298]. Wilson SA.
Progressive lenticular degeneration: familial nervous system disease associated with cirrhosis of the liver.
Lancet 1912;**1**:1115–1119.
- [299]. Woimant F., Chaine P., Favrole P., Mikol J., Chappuis P.
La maladie de Wilson
Rev Neurol (Paris) 2006 ; 162 :(6–7), 773–781
- [300]. Wu JC, Huang CC, Jeng LB, Chu NS.
Correlation of neurological manifestations and MR images in a patient with Wilson's disease after liver transplantation
Acta Neurol Scand 2000;102:135–139.
- [301]. www.eurowilson.org
- [302]. [WWW.icampus.ucl.ac.be/Atlas de pediatrie/wilson](http://WWW.icampus.ucl.ac.be/Atlas%20de%20pediatrie/wilson)
- [303]. Yamaguchi Y.
Mass screening for Wilson's disease : results and recommendations.
Pediatr Int 1999 ; 41 : 405–8.
- [304]. ZachovalR, Glaser C.
Wilson's disease before and after 5 years of treatment with d–penicillamine.
J Hepatol 1998;29(3):489.